

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 10 月 16 日 (16.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/084948 A1

(51) 国際特許分類: C07D 401/04, 403/06, 405/14, 409/14, 413/14, 451/14, 498/10, 417/06, 498/04, A61K 31/444, 31/4545, 31/497, 31/55, 31/5365, A61P 3/10, 9/00, 19/02, 25/00, 25/04, 25/16, 25/24, 27/02, 31/18, 35/00, 43/00

(71) 出願人: エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/03064

(22) 国際出願日: 2003 年 3 月 14 日 (14.03.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

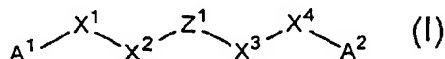
(30) 優先権データ:
特願2002-69529 2002 年 3 月 14 日 (14.03.2002) JP

(72) 発明者: 尾崎 文博 (OZAKI, Fumihiko); 〒300-1233 茨城県牛久市栄町2丁目35番地の55 Ibaraki (JP). 小野睦子 (ONO, Mutsuko); 〒300-1222 茨城県牛久市南2-30-1, B-109 Ibaraki (JP). 川野 弘毅 (KAWANO, Koki); 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2-1-7-201 Ibaraki (JP). 乗嶺 吉彦 (NORIMINE, Yoshihiko); 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7-408 Ibaraki (JP). 小野木達弘 (ONOGI, Tatsuhiko); 〒305-0035 茨城県つくば市松代4-12-16 エステートピア松代201 Ibaraki (JP). 吉永 貴志 (YOSHINAGA, Takashi); 〒305-0042 茨城県つくば市下広岡702-76 Ibaraki (JP). 小林 清明

[続葉有]

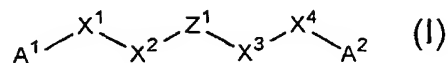
(54) Title: NITROGENOUS HETEROCYCLIC COMPOUND AND MEDICINE THEREOF

(54) 発明の名称: 含窒素複素環化合物およびその医薬

by -C(=Q¹)- [wherein Q¹ means oxygen, sulfur, or a group represented by =N-R¹¹ (wherein R¹¹ means hydrogen or C₁₋₆ alkyl)], a 5- to 7-membered nitrogenous heterocyclic group, etc.; and Z¹ means piperidinediyl, etc.(57) Abstract: A compound represented by the general formula (I), a salt thereof, or a hydrate of either: (I) wherein X¹, X², X³, and X⁴ each independently means a single bond, C₁₋₆ alkylene, etc.; A² means optionally substituted phenyl, etc.; A¹ means an optionally substituted group represented

(57) 要約:

一般式



で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[式中、X¹、X²、X³およびX⁴はそれぞれ独立して単結合、またはC₁₋₆アルキレン基などを意味する；A²は置換基を有していてもよいフェニル基などを意味する；A¹は置換基を有していてもよい式-C(=Q¹)-（式中、Q¹は酸素原子、硫黄原子または式=N-R¹¹（式中、R¹¹は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。）で表わされる基を意味する。）および窒素原子を含む5～7員複素環式基、などを意味する；Z¹はピペリジンジイル基などを意味する。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。



WO 03/084948 A1



(KOBAYASHI,Kiyoaki); 〒302-0124 茨城県 守谷市 美園2-10-2 Ibaraki (JP). 鈴木 宏之 (SUZUKI,Hiroyuki); 〒305-0061 茨城県 つくば市 稲荷前9-7-203 Ibaraki (JP). 南 裕恵 (MINAMI,Hiroe); 〒305-0061 茨城県 つくば市 稲荷前9-7-506 Ibaraki (JP). 澤田 光平 (SAWADA,Kohei); 〒302-0102 茨城県 守谷市 松前台6-5-14 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA,Yoshiki et al.); 〒104-0061 東京都 中央区 銀座一丁目10番6号 銀座ファーストビル 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,

SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

含窒素複素環化合物およびその医薬

技術分野

本発明は、ナトリウムチャネル阻害作用を有する含窒素複素環化合物、その塩、
5 それらの水和物、それらの製造法ならびにそれらの医薬用途に関する。

背景技術

ナトリウムチャネル阻害活性を有する化合物は、各種神経痛（例えば帯状疱疹
後神経痛、糖尿病性神経痛、H I V性神経痛等）等の治療において有用であるこ
とが知られている。

10 ナトリウムチャネル阻害活性を有する化合物として、L i d o c a i n e、C
a r b a m a z e p i n e、M e x i l e t i n e、A m i t r i p t y l i n
e等の化合物をあげることができるが、それぞれ既に各種神経痛治療薬として使
用されている。例えば、L i d o c a i n eは帯状疱疹後神経痛の治療に用いら
れており、C a r b a m a z e p i n eは三叉神経痛の治療に用いられている。

15 また、M e x i l e t i n e、L i d o c a i n eが鎮痛薬として有効である
ことについても、いくつか報告されている（Pain. 83 (1999) 389-400; European
Journal of Pain. 2 (1998) 3-14; Pain. 73 (1997) 123-139）。

各種神経痛以外の疾患では、ナトリウムチャネル阻害活性を有する化合物に関
して以下のような薬理活性、治療効果について報告がある。

20 （i）ナトリウムチャネル阻害活性を有する化合物は、てんかんの治療に使用
されている（Pharmacology & Therapeutics 90 (2001) 21-34）。

（i i）抗痙攣薬として使われているC a r b a m a z e p i n eが、そうう
つ病の治療に有効であることが報告されている（Biological Psychiatry 51 (2002)
253-260）。

25 （i i i）多発性硬化症の様々な症状にL i d o c a i n eやM e x i l e t
i n eが有効であることが報告されている（Journal of Neurological Sciences

162 (1999) 162-168)。

(i v) 早漏治療に L i d o c a i n e が有効であることが報告されている (Andrologia 34 (2002) 356-359)。

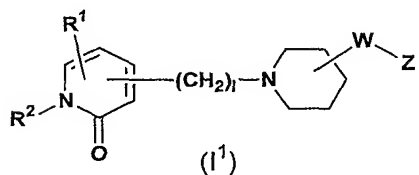
(v) 抗痙攣薬として使われている C a r b a m a z e p i n e や O x o c a r b a z e p i n e の傾眠作用が報告されており (Epilepsy 46 (2002) 145-155; CNS Drugs 15 (2001) 137-163)、ナトリウムチャネル阻害剤を不眠治療に使用できる可能性がある。

(v i) 動物実験において、各種神経障害モデルにおけるナトリウムチャネル阻害剤の作用が報告されており、脳血管障害、頭部外傷や脊髄損傷時の神経障害に対する保護作用が示唆されている (Trends in Pharmacological Sciences 16 (1995) 309-316)。

(v i i) ナトリウムチャネル阻害剤のパーキンソン病モデル動物に対する有効性に関して学会報告がされている (31st Annual Meeting of Society of Neuroscience 27 (2001) Abstract 199.16)。

一方、ナトリウムチャネル阻害作用を有する低分子化合物に関して、例えば以下の報告がなされている。

一般式 (I¹)



で表わされるナトリウムチャネル阻害作用を有する化合物 (WO 01 / 53288)。

しかし、これらナトリウムチャネル阻害剤は、循環器系に対する作用や肝薬物代謝酵素に対する阻害作用などを併せ持っていることなどから、満足できるものではない。

発明の開示

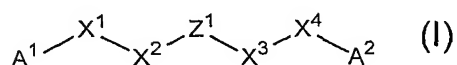
上記の如く、優れたナトリウムチャネル阻害作用を示し、かつ、医薬として薬理活性、安全性（循環器系に対する作用、肝薬物代謝酵素に対する阻害作用、酵素誘導等）等を満足させ、さらに臨床で有効に作用する薬剤が求められている。

すなわち、本発明の目的は、そのような優れたナトリウムチャネル阻害化合物を探索し、見出すことにある。

本発明者らは、上記事情に鑑みて、鋭意検討を重ね、精力的に研究を行った結果、優れたナトリウムチャネル阻害作用および安全性を有する新規な含窒素複素環化合物を見出した。

本発明は、

< 1 > 一般式



[式中、 X^1 および X^2 はそれぞれ独立して単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキレン基、置換基を有していてもよい単環式4～8員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニレン基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニレン基、酸素原子、式 $-CO-$ 、式 $-S-$ 、式 $-S(O)-$ 、式 $-S(O)_2-$ 、式 $-CONR^{7,2}-$ 、式 $-NR^{7,2}CO-$ 、式 $-S(O)_2NR^{7,2}-$ 、式 $-NR^{7,2}S(O)_2-$ または式 $-NR^{7,2}-$ を意味する；

$R^{7,2}$ は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する；

X^3 および X^4 はそれぞれ独立して単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニレン基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニレン基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキレン基、

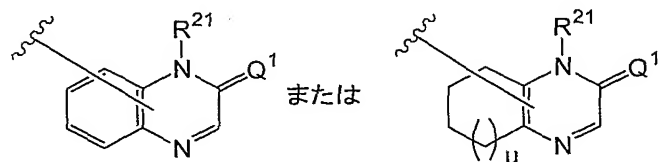
置換基を有していてもよい単環式4～8員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい5～10員芳香族複素環式基、酸素原子、式-CO-、式-CS-、式-S-、式-S(O)-、式-S(O)₂-、式-COCH₂-、式-CH₂CO-、式-O-CH₂-、式-CH₂O-、式-CONR⁷¹-、式-NR⁷¹CO-、式-S(O)₂NR⁷¹-、式-NR⁷¹S(O)₂-、式-NR⁷¹-または式-C(=N-OR⁷⁰)- (式中、R⁷⁰は水素原子または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を意味する) で表わされる基を意味する；

R⁷¹は水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₇アシル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基または置換基を有していてもよいベンゾイル基を意味する；

Z¹は置換基を有していてもよい単環式または二環式4～12員非芳香族複素環式基を意味する (ただし、Z¹において環を構成する原子中に少なくとも1個の窒素原子を含有する。)；

A²は置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよい1-ナフチル基、置換基を有していてもよい2-ナフチル基、置換基を有していてもよい5～10員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい9～11員ベンゼン縮合環式基または置換基を有していてもよい9～11員芳香族複素環縮合環式基を意味する；

A¹は①置換基を有していてもよい式-C(=Q¹)-および窒素原子を含む5～7員複素環式基 (式中、Q¹は酸素原子、硫黄原子または式=N-R¹¹ (式中、R¹¹は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。)) で表わされる基を意味する。)、
②置換基を有していてもよい式

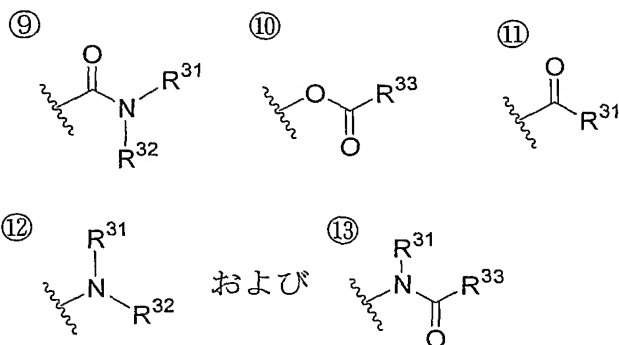


(式中、 Q^1 は前記定義と同意義であり、 R^{21} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味し、 u は0または1を意味する。) で表わされる基、または

③置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、水酸基、メルカプト基および式 $-NR^{13}R^{14}$ (式中、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群から選ばれる基を少なくとも1個有し、さらに他の置換基を有していてもよい5～10員芳香族複素環式基を意味する。]

で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<2> Z^1 が、①水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、ハロゲン原子およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、②水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、ハロゲン原子およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル- C_{1-6} アルキル基、③水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、ハロゲン原子およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニルオキシ- C_{1-6} アルキル基、④水酸基、⑤ C_{1-6} アルコキシ基、⑥ハロゲン原子、⑦シアノ基、⑧ C_{2-7} アルコキシカルボニル基、式

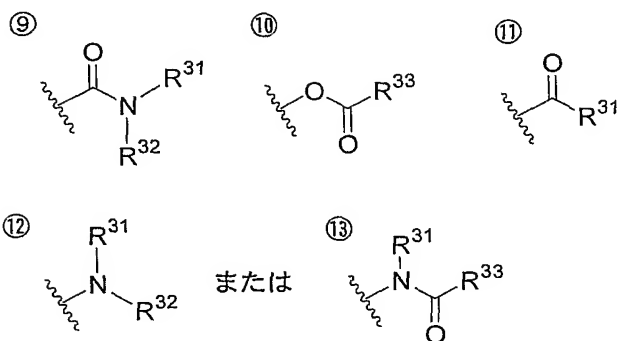


(式中、 R^{31} 、 R^{32} および R^{33} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい単環式または二環式4～12員非芳香族複素環式基である (ただし、 Z

¹において環を構成する原子中に少なくとも1個の窒素原子を含有する。)、<1>の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

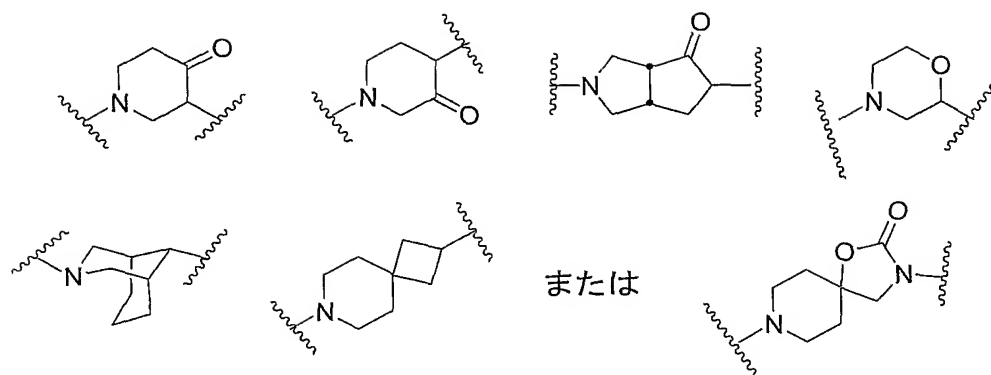
<2-2> Z¹が、①水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキル基、アミノ基、ハロゲン原子およびシアノ基からなる群から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、②水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキル基、アミノ基、ハロゲン原子およびシアノ基からなる群から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいフェニル-C₁₋₆アルキル基、③水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキル基、アミノ基、ハロゲン原子およびシアノ基からなる群から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいフェニルオキシ-C₁₋₆アルキル基、④水酸基、⑤C₁₋₆アルコキシ基、⑥ハロゲン原子、⑦シアノ基、⑧C₂₋₇アルコキシカルボニル基

【化】



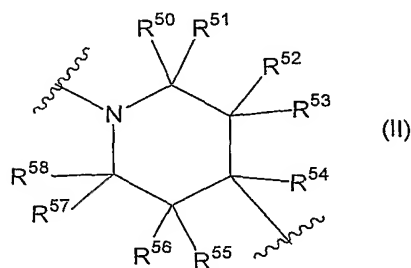
(式中、R³¹、R³²およびR³³はそれぞれ独立して水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群から選ばれる1個の基を有していてもよい単環式または二環式4~12員非芳香族複素環式基である(ただし、Z¹において環を構成する原子中に少なくとも1個の窒素原子を含有する。)、<1>の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

<3> 前記単環式または二環式4~12員非芳香族複素環式基が、アゼチジーンジイル基、ピロリジーンジイル基、ピペリジーンジイル基、アゼパーンジイル基、ピペラジーンジイル基、式



で表わされる基である< 1 >または< 2 >の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

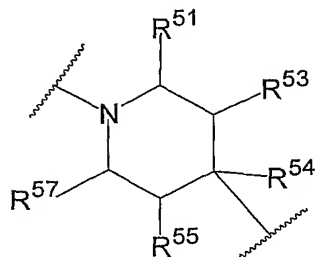
< 4 > Z^1 が、式



(式中、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} および R^{58} は、それぞれ独立して①水素原子、②ハロゲン原子、③シアノ基、④水酸基、⑤ C_{2-7} アルコキシカルボニル基、⑥水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1～4個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、⑦水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1～4個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、⑧2-メチルフェニルオキシメチル基または⑨2-フルオロフェニルオキシメチル基を意味する。ただし、 R^{50} および R^{51} は一緒になってカルボニル基を形成してもよく、 R^{52} および R^{53} は一緒になってカルボニル基を形成してもよく、また R^{55} および R^{56} は一緒になってカルボニル基を形成してもよい。)

で表わされる基である< 1 >記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 5 > Z^1 が、式



(式中、 R^{51} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} および R^{57} は、< 4 >記載の R^{51} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} および R^{57} とそれぞれ同意義である。)

5 で表わされる基である< 1 >記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；
 < 6 > R^{51} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} および R^{57} が、それぞれ独立して①水素原子、
 ②水酸基、③ハロゲン原子、④アルキル基、⑤シアノ基または⑥ヒドロキシメチル
 基である< 5 >記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

10 < 7 > R^{51} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} および R^{57} のうち少なくとも1個は水素原子で
 はない、< 5 >または< 6 >記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；
 < 7-2 > R^{51} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} および R^{57} のうち少なくともいずれか3個
 が水素原子である、< 5 >または< 6 >記載の化合物もしくはその塩またはそれら
 の水和物；

15 < 8 > R^{51} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} および R^{57} のうち少なくともいずれか4個が水
 素原子である、< 5 >または< 6 >記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水
 和物；

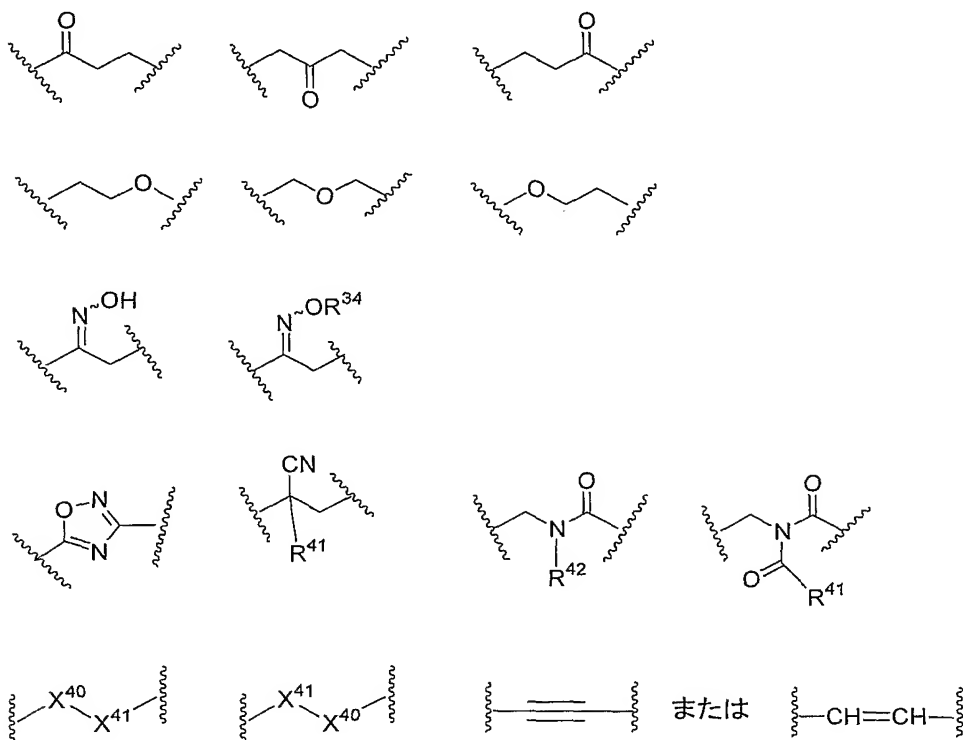
< 9 > R^{51} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} および R^{57} がすべて水素原子である、< 5 >記
 載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

20 < 10 > X^1 が単結合であり、 X^2 が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン
 基である< 1 >～< 9 >いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれら
 の水和物；

< 11 > X^1 が単結合であり、 X^2 がメチレン基、1, 2-エチレン基または1,

1-エチレン基である<1>～<9>いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<12> 式- X^3-X^4 -が、メチレン基、酸素原子、単結合、式



5 (式中、 X^{40} は①ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびシアノ基からなる群から選ばれる1または2個の基を有していてもよいメチレン基、②酸素原子、③式- CO -、④式- S -、⑤式- $S(O)$ -または⑥式- $S(O)_2$ -を意味する；

10 X^{41} は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびシアノ基からなる群から選ばれる1または2個の基を有していてもよいメチレン基を意味する；

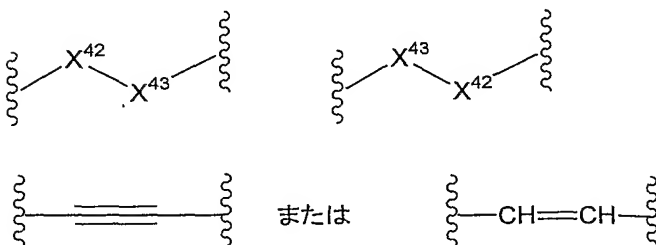
R^{34} は C_{1-6} アルキル基を意味する；

R^{41} は①ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいフェニル基、②ハ

ロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいフェニル- C_{1-6} アルキル基または③ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する；

- 5 R^{42} は①ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または②水素原子を意味する。) で表わされる基である<1>～<11>いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<13> 式- X^3-X^4 -が、式

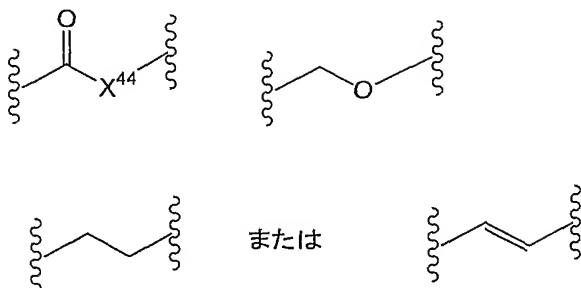


(式中、 X^{42} は①ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびシアノ基からなる群から選ばれる1個の基を有していてもよいメチレン基、②酸素原子、③式- CO -、④式- S -、⑤式- $S(O)$ -、⑥式- $S(O)_2$ -または⑦式- CF_2 -を意味し、 X^{43} は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびシアノ基からなる群から選ばれる1個の基を有していてもよいメチレン基または式- CF_2 -を意味する。)

15

で表わされる基である<1>～<11>いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

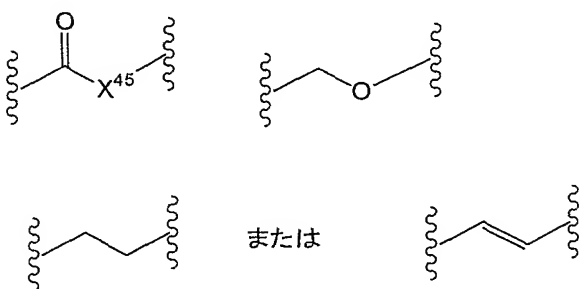
<14> 式- X^3-X^4 -が、式



(式中、 X^{44} は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびシアノ基からなる群から選ばれる1または2個の基を有していてもよいメチレン基を意味する。)

- 5 で表わされる基である<1>~<11>いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

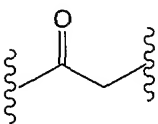
<14-2> 式 $-X^3-X^4-$ が、式



(式中、 X^{45} は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびシアノ基からなる群から選ばれる1個の基を有していてもよいメチレン基または式 $-CF_2-$ を意味する。)

- 10 で表わされる基である<1>~<11>いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<15> 式 $-X^3-X^4-$ が、式

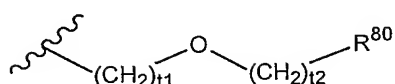


15 で表わされる基である<1>~<11>いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

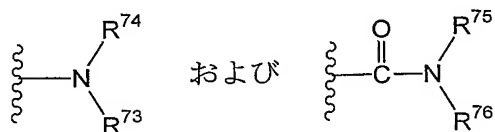
< 16 > A²が、下記置換基A群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいフェニル基、下記置換基A群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい1-ナフチル基、下記置換基A群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい2-ナフチル基、下記置換基A群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい5～10員芳香族複素環式基、下記置換基A群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい9～11員ベンゼン縮合環式基、または下記置換基A群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい9～11員芳香族複素環縮合環式基である< 1 >～< 15 >いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 置換基A群 >

下記置換基B群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、下記置換基B群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₂₋₇アシル基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、フェニル基、ピリジル基、エチレンジオキシ基、メチレンジオキシ基、式



(式中、t₁およびt₂はそれぞれ独立して0～3の整数を意味し、R⁸⁰は水素原子、C₁₋₆アルキル基またはC₃₋₈シクロアルキル基を意味する。) で表わされる基、式



(式中、R⁷³およびR⁷⁴はそれぞれ独立して水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₇アシル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、式-CO-NR⁷⁵R⁷⁶、または式-CS

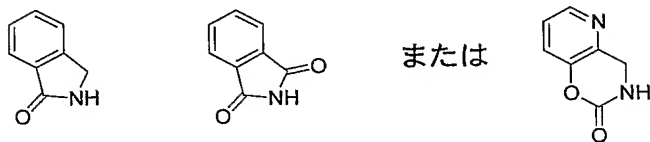
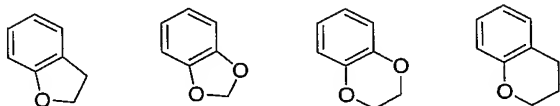
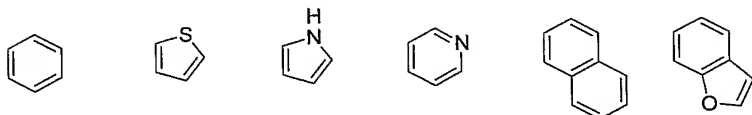
—NR⁷⁵R⁷⁶を意味し、R⁷⁵およびR⁷⁶はそれぞれ独立して水素原子またはC₁–₆アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群；

<置換基B群>

ハロゲン原子、C₁–₆アルコキシ基、シアノ基、水酸基およびC₃–₈シクロアルキル基からなる群；

5

<17> A²が、式

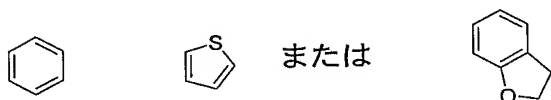


または

で表わされる化合物から任意の水素原子を1個除いて導かれる一価の基であり、さらに、A²が、<16>記載の置換基A群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい基である<1>～<15>いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

10

<18> A²が、式

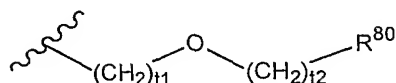


で表わされる化合物から任意の水素原子を1個除いて導かれる一価の基であり、さらに、A²が、<16>記載の置換基A群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい基である<1>～<15>いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

15

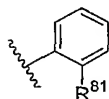
<19> <16>記載の置換基A群が、ハロゲン原子、<16>記載の置換基B

群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 $\langle 16 \rangle$ 記載の置換基 B 群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルキルチオ基および式



- 5 (式中、 t_1 および t_2 はそれぞれ独立して 0～3 の整数を意味し、 R^{80} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群である $\langle 16 \rangle \sim \langle 18 \rangle$ いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

$\langle 20 \rangle$ A^2 が、式



10

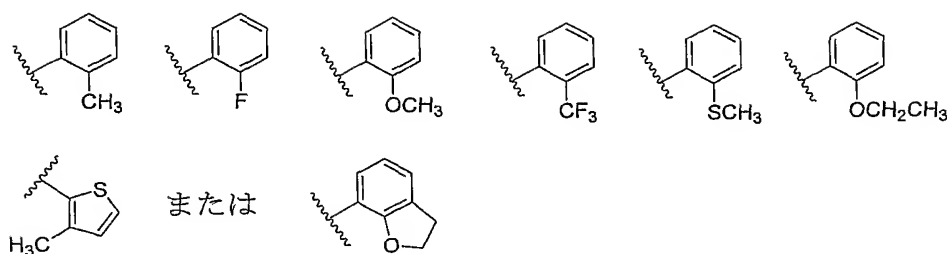
(式中、 R^{81} は①ハロゲン原子、 C_{3-8} シクロアルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、②ハロゲン原子、 C_{3-8} シクロアルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、③水素原子、④ハロゲン原子、 C_{3-8} シクロアルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基または⑤ハロゲン原子を意味する。)

15

で表わされる基である $\langle 1 \rangle \sim \langle 15 \rangle$ いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

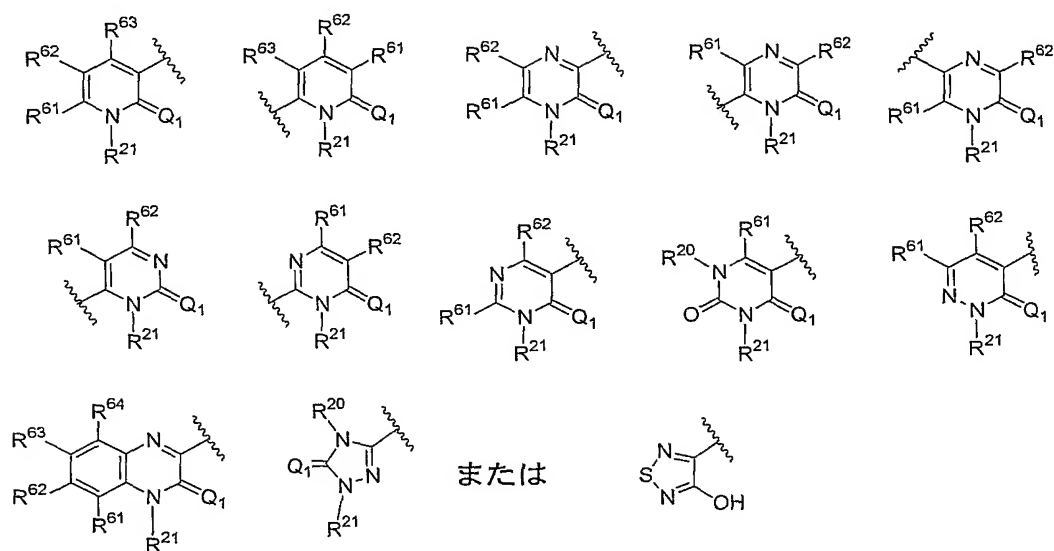
20

$\langle 21 \rangle$ A^2 が、式



で表わされる基である< 1 >～< 1 5 >いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

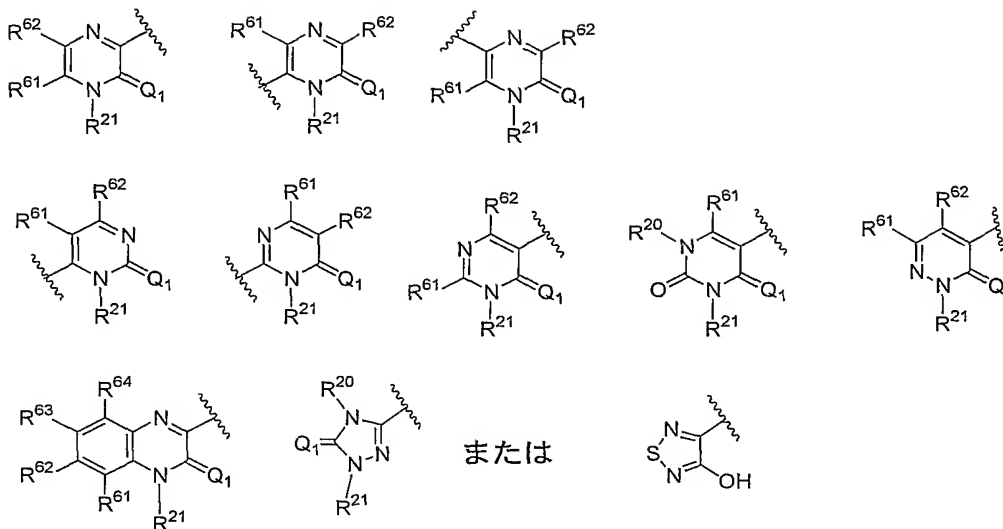
< 2 2 > A¹が、式



(式中、R²⁰およびR²¹はそれぞれ独立して水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味し、R⁶¹、R⁶²、R⁶³およびR⁶⁴はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基またはシアノ基を意味し、Q¹は< 1 >記載のQ¹と同意義である。)

で表わされる基である< 1 >～< 2 1 >いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 2 3 > A¹が、式

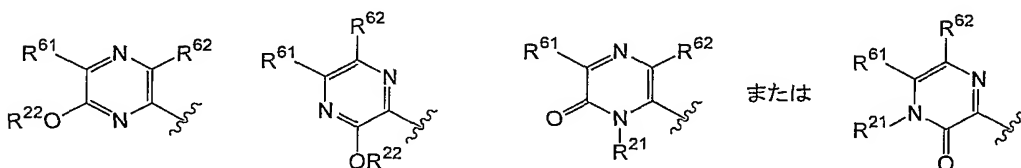


(式中、 R^{20} および R^{21} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味し、 R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} および R^{64} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基またはシアノ基を意味し、 Q^1 は<1>記載の Q^1 と同意義である。)

で表わされる基である<1>～<21>いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<24> Q^1 が酸素原子である<22>または<23>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

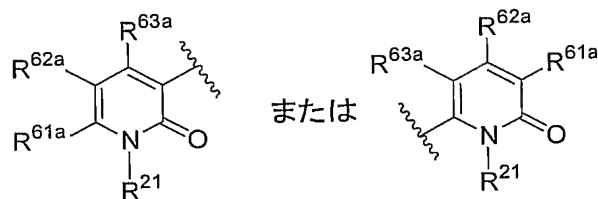
<25> A^1 が、式



(式中、 R^{21} 、 R^{61} および R^{62} は<22>記載の R^{21} 、 R^{61} および R^{62} とそれぞれ同意義であり、 R^{22} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基またはジメトキシベンジル基を意味する。)

で表わされる基である<1>～<21>いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

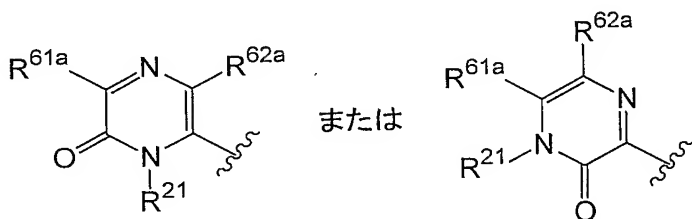
< 26 > A¹が、式



(式中、R²¹は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味し、R^{61a}、R^{62a}およびR^{63a}はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキル基またはシアノ基を意味する。)

で表わされる基である< 1 > ~ < 21 > いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

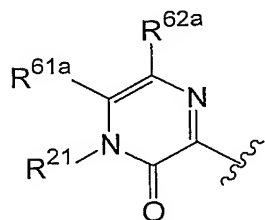
< 27 > A¹が、式



(式中、R²¹、R^{61a}およびR^{62a}は< 26 > 記載のR²¹、R^{61a}およびR^{62a}とそれぞれ同意義である。)

で表わされる基である< 1 > ~ < 21 > いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 28 > A¹が、式



(式中、R²¹、R^{61a}およびR^{62a}は< 26 > 記載のR²¹、R^{61a}およびR^{62a}とそれぞれ同意義である。)

で表わされる基である< 1 >～< 2 1 >いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 2 9 > R^{21} が水素原子である< 2 2 >～< 2 8 >いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

5 < 3 0 > R^{61} および R^{62} が水素原子である< 2 2 >～< 2 5 >いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 3 1 > R^{61a} および R^{62a} が水素原子である< 2 6 >～< 2 9 >いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

10 < 3 2 > 前記化合物が、6-[2-[4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]エチル]-1H-ピラジン-2-オン、(E)-3-[4-[2-(3-メチル-2-チエニル)ビニル]ピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン、3-[4-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)エチル]ピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン、3-[4-[2-(2-フルオロフェニル)アセチル]ピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン、3-[4-

15 [2-(2-メチルフェニル)アセチル]ピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン、3-[4-[2-(2-メトキシフェニル)アセチル]ピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン、3-[4-[2-(2-トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]ピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン、3-[4-

20 [2-[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]ピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン、cis-3-[4-[2-(2-フルオロフェニル)アセチル]-2-メチルピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン、3-[4-[2-(2-フルオロフェニル)アセチル]-4-メチルピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン、3-[4-メチル-4-[2-[2-

25 (トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]ピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン、3-[1-[4-[2-(2-フルオロフェニル)アセチル]ピペリジノ]エチル]-1H-ピラジン-2-オン、3-[1-[4-[2-[2-

(トリフルオロメチル) フェニル] アセチル] ピペリジノ] エチル] - 1 H-ピラジン-2-オン、3-[4-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチル-1 H-ピラジン-2-オン、3-[4-(2-メトキシフェノキシメチル) ピペリジノ] メチル-1 H-ピラジン-2-オン、3-[4-(2-メチルフェノキシメチル) ピペリジノ] メチル-1 H-ピラジン-2-オン、3-[4-[2-(2-エトキシフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチル-1 H-ピラジン-2-オンおよび3-[4-[2-[2-(メチルチオ) フェニル] アセチル] ピペリジノ] メチル-1 H-ピラジン-2-オンからなる群から選ばれるいずれか1の化合物である、<1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<33> <1>~<32>いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなるナトリウムチャネル阻害剤；

<34> <1>~<32>いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる鎮痛剤；

<35> <1>~<32>いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる神経痛の治療・予防剤；

<36> <1>~<32>いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる糖尿病性神経痛、HIV性神経痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、断端痛、脊髄損傷後疼痛、視床痛または脳卒中後疼痛の治療・予防剤；

<37> <1>~<32>いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる疼痛または神経障害の治療・予防剤；

<38> <1>~<32>いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる腰痛、神経根障害、炎症痛、関節痛、手術後痛、癌性痛、脳血管障害急性期神経障害、頭部外傷神経障害、脊髄損傷神経損傷、パーキンソン病、多発性硬化症、てんかん、不眠、早漏またはそううつ病の治療・予防剤；

<39> <1>~<32>いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与する、ナトリウムチャネル阻害が有効

な疾患または神経痛の治療または予防方法；

< 40 > ナトリウムチャネル阻害が有効な疾患または神経痛の治療剤または予防剤の製造のための、< 1 > ~ < 32 > いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用；

5 にある。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の内容について詳細に説明する。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式
10 の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形
15 が単一であっても結晶形混合物であってもよく、そして、本発明にかかる化合物には無水物と水和物とが包含される。さらに、本発明にかかる化合物が生体内で分解されて生じる、いわゆる代謝物も本発明の特許請求の範囲に包含される。

以下に、本明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

20 本明細書における「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数 1 ~ 6 個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を 1 個除いて誘導される一価の基である、炭素数 1 ~ 6 個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチルー1-プロピル基、2-メチルー2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、2-ペンチル
25 基、3-ペンチル基、2-メチルー1-ブチル基、3-メチルー1-ブチル基、2-メチルー2-ブチル基、3-メチルー2-ブチル基、2, 2-ジメチルー1-ブ

ロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチルー1-ペンチル基、3-メチルー1-ペンチル基、4-メチルー1-ペンチル基、2-メチルー2-ペンチル基、3-メチルー2-ペンチル基、4-メチルー2-ペンチル基、2-メチルー3-ペンチル基、3-メチルー3-ペンチル基、2, 3-ジメチルー1-ブチル基、3, 3-ジメチルー1-ブチル基、2, 2-ジメチルー1-ブチル基、2-エチルー1-ブチル基、3, 3-ジメチルー2-ブチル基、2, 3-ジメチルー2-ブチル基等があげられる。

本明細書における「 C_{2-6} アルケニル基」とは、炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等があげられる。

本明細書における「 C_{2-6} アルキニル基」とは、炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等があげられる。

本明細書における「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、炭素数3~8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などがあげられる。

本明細書における「 C_{1-6} アルキレン基」とは前記定義「 C_{1-6} アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、1, 2-エチレン基、1, 1-エチレン基、1, 3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

本明細書における「 C_{2-6} アルケニレン基」とは前記定義「 C_{2-6} アルケニル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基、ヘキセニ

レン基などがあげられる。

本明細書における「 C_{2-6} アルキニレン基」とは前記定義の「 C_{2-6} アルキニル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、エチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基、ヘキシニレン基などがあげられる。

本明細書における「 C_{3-8} シクロアルキレン基」とは前記定義「 C_{3-8} シクロアルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味する。

本明細書における「 C_{1-6} アルコキシ基」とは前記定義の「 C_{1-6} アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基、2-メチルー1-プロピルオキシ基、2-メチルー2-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチルー1-ブチルオキシ基、3-メチルー1-ブチルオキシ基、2-メチルー2-ブチルオキシ基、3-メチルー2-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチルー1-プロピルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチルー1-ペンチルオキシ基、3-メチルー1-ペンチルオキシ基、4-メチルー1-ペンチルオキシ基、2-メチルー2-ペンチルオキシ基、3-メチルー2-ペンチルオキシ基、4-メチルー2-ペンチルオキシ基、2-メチルー3-ペンチルオキシ基、3-メチルー3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチルー1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチルー1-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチルー1-ブチルオキシ基、2-エチルー1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチルー2-ブチルオキシ基、2, 3-ジメチルー2-ブチルオキシ基等があげられる。

本明細書における「 C_{1-6} アルキルチオ基」とは前記定義の「 C_{1-6} アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体的には例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基等があげられる。

本明細書における「C₁₋₆アルキルスルフィニル基」とは前記定義の「C₁₋₆アルキル基」が結合したスルフィニル基であることを意味し、具体的には例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、1-プロピルスルフィニル基、2-プロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、ペンチルスルフィニル基等があげられる。

本明細書における「C₁₋₆アルキルスルホニル基」とは前記定義の「C₁₋₆アルキル基」が結合したスルホニル基であることを意味し、具体的には例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、1-プロピルスルホニル基、2-プロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基等があげられる。

本明細書における「C₂₋₇アシル基」とは前記定義の「C₁₋₆アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、アセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等があげられる。

本明細書における「C₂₋₇アルコキシカルボニル基」とは前記定義の「C₁₋₆アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、2-プロピルオキシカルボニル基等があげられる。

本明細書における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

本明細書における「ヘテロ原子」とは、硫黄原子、酸素原子または窒素原子を意味する。

本明細書における「5～10員芳香族複素環」とは、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1または複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環を意味し、具体的には例えば、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾー

ル環、オキサジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環、インドール環、イソインドール環、インダゾール環、クロメン環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、プリン環、プテリジン環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフエン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾール環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環などがあげられる。

本明細書における「5～10員芳香族複素環式基」とは、前記「5～10員芳香族複素環」から任意の位置の水素原子を1または2個除いて誘導される一価または二価の基を意味する。

本明細書における「単環式4～8員非芳香族複素環」とは、

- ①環を構成する原子の数が4ないし8であり、
- ②環を構成する原子中に1～2個のヘテロ原子を含有し、
- ③環中に二重結合を1～2個含んでいてもよく、
- ④環中にカルボニル基を1～3個含んでいてもよい、
- ⑤単環式である非芳香族性の環を意味する。

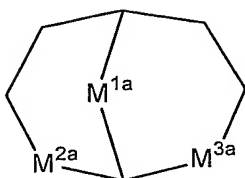
単環式4～8員非芳香族複素環として具体的には例えば、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、アゾカン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、チアゾリジン環、ジオキサン環、イミダゾリン環、チアゾリン環などがあげられる。

本明細書における「単環式4～8員非芳香族複素環式基」とは、前記「単環式4～8員非芳香族複素環」から任意の位置の水素原子を1または2個除いて誘導される一価または二価の基を意味する。

本明細書における「二環式6～12員炭化水素環」とは、環を構成する原子が6から12個の炭素原子であり、二環式である炭化水素環を意味し、具体的には例え

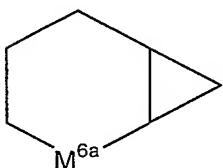
ば、

①式



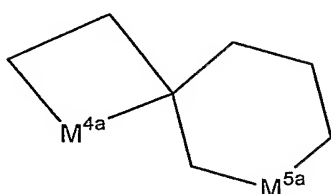
5 (式中、 M^{1a} 、 M^{2a} 、 M^{3a} はそれぞれ独立して式 $-(CH_2)_{m1}-$ (式中、 $m1$ は0ないし2を意味する。)を意味する。ただし、 M^{1a} 、 M^{2a} および M^{3a} がすべて式 $-(CH_2)_0-$ である場合は除く。)で表わされる炭化水素環、

②式



10 (式中、 M^{6a} は、式 $-(CH_2)_{m3}-$ (式中、 $m3$ は0ないし3を意味する。)を意味する。)で表わされる炭化水素環、

または、③式



(式中、 M^{4a} 、 M^{5a} はそれぞれ独立して式 $-(CH_2)_{m2}-$ (式中、 $m2$ は0ないし3を意味する。)を意味する。)で表わされる炭化水素環を意味する。

15 この「二環式6～12員炭化水素環」とは具体的には例えば、ビスクロ[3.1.0]ヘキサン、ビスクロ[4.1.0]ヘプタン、スピロ[2.4]ヘプタン、スピロ[2.5]オクタン、ビスクロ[4.4.0]デカン、ビスクロ[4.3.0]ノナン、ビスクロ[3.3.1]ノナン、ビスクロ[3.2.1]オクタン、スピロ

ロ [4. 5] デカン、スピロ [3. 5] ノナン、ノルボルナン、ビシクロ [2. 1. 0] ペンタン、ビシクロ [3. 3. 0] オクタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ビシクロ [3. 3. 3] ウンデカンなどがあげられる。

当該「二環式 6 ～ 12 員炭化水素環」として好ましくは、ビシクロ [4. 4. 0] デカン、ビシクロ [4. 3. 0] ノナン、ビシクロ [3. 3. 1] ノナン、ビシクロ [3. 2. 1] オクタン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [3. 5] ノナン、ビシクロ [3. 3. 0] オクタンがあげられる。

本明細書における「二環式 6 ～ 12 員非芳香族複素環」とは、

- ①環を構成する原子の数が 6 ないし 12 であり、
- ②環を構成する原子中へテロ原子を 1 ～ 3 個含有し、
- ③環中に二重結合を 1 個含んでいてもよく、
- ④環中にカルボニル基を 1 ～ 3 個含んでいてもよい、
- ⑤二環式である非芳香族性の環を意味する。

すなわち、「二環式 6 ～ 12 員非芳香族複素環」とは、前記「二環式 6 ～ 12 員炭化水素環」において、環中の任意の 1 ～ 3 個のメチン基またはメチレン基を酸素原子、硫黄原子、窒素原子または式 $-NH-$ に置き換えることにより形成される環を意味する。

本明細書における「二環式 6 ～ 12 員非芳香族複素環式基」とは、前記「二環式 6 ～ 12 員非芳香族複素環」から任意の水素原子を 2 個除くことにより誘導される二価の基を意味する。

本明細書における「単環式または二環式 4 ～ 12 員非芳香族複素環式基」とは、前記「単環式 4 ～ 8 員非芳香族複素環式基」または前記「二環式 6 ～ 12 員非芳香族複素環式基」を意味する。

本明細書における「単環式 5 ～ 7 員炭素環」とは、

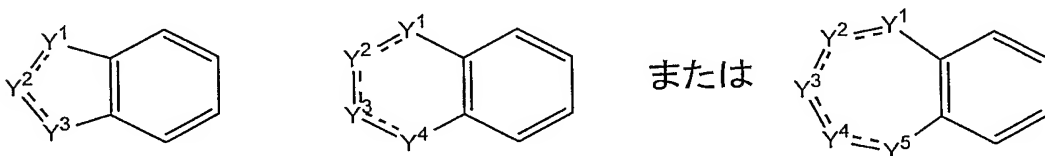
- ①環を構成する原子の数が 5 ないし 7 であり、
- ②環を構成する原子が全て炭素原子であり、

- ③環中に二重結合を1～2個含んでいてもよく、
 ④環中にカルボニル基を1～3個含んでいてもよい、
 ⑤単環式である環を意味する。

単環式5～7員炭素環として具体的には例えば、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、シクロペンタノン環またはシクロヘキサノン環などがあげられる。

本明細書における「9～11員ベンゼン縮合環」とは、環を構成する原子の数が9ないし11であり、ベンゼン環に5～7員非芳香族複素環または単環式5～7員炭素環が縮合した環を意味する。ここで「5～7員非芳香族複素環」とは、前記「単環式4～8員非芳香族複素環」のうち環を構成する原子の数が5ないし7である環を意味する。

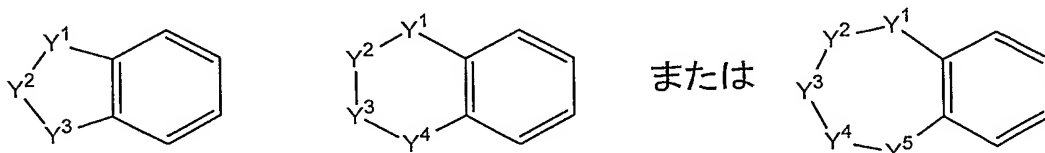
9～11員ベンゼン縮合環として具体的に例えば、式



(式中、

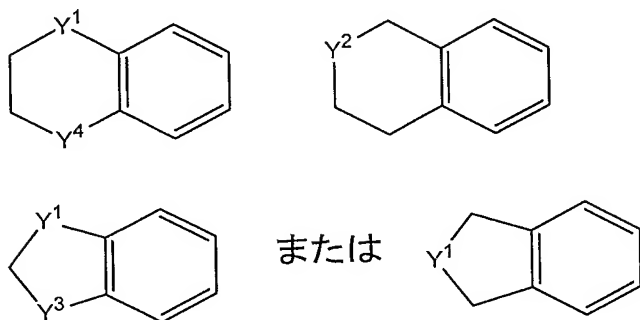
は単結合または二重結合を意味し、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 および Y^5 は、それぞれ独立してカルボニル基、酸素原子、硫黄原子、窒素原子、メチレン基、メチン基または式 $-NR^{34}-$ （式中、 R^{34} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。）を意味する。）で表わされる環を意味し、

好ましくは、式



(式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 および Y^5 は、カルボニル基、酸素原子、硫黄原子、

メチレン基または式 $-NR^{34}-$ （式中、 R^{34} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。）を意味する。）で表わされる環を意味し、
より好ましくは、式



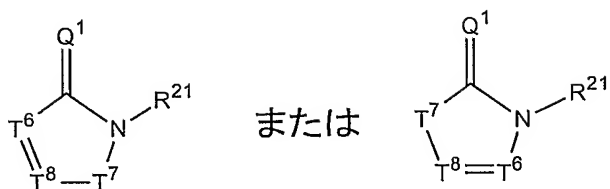
- 5 (式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は前記と同意義である。) で表わされる環を意味する。

本明細書における「9～11員ベンゼン縮合環式基」とは、前記「9～11員ベンゼン縮合環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。

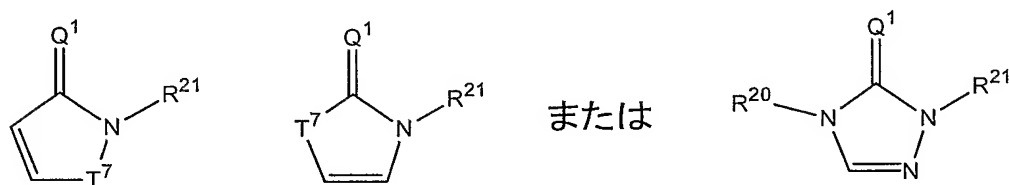
- 10 本明細書中における「9～11員芳香族複素環縮合環」とは、環を構成する原子の数が9ないし11であり、ピリジン、チオフェン、フランなどの「5～6員芳香族複素環」に前記「5～7員非芳香族複素環」または前記「単環式5～7員炭素環」が縮合した二環を意味する。

- 15 本明細書における「9～11員芳香族複素環縮合環式基」とは、前記「9～11員芳香族複素環縮合環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。

本明細書における「式 $-C(=Q^1)-$ および窒素原子を含む5員複素環」とは、
式



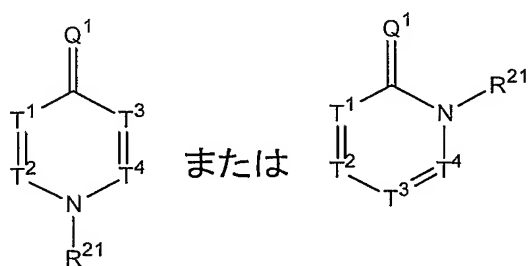
(式中、 Q^1 は前記定義と同意義であり、 T^6 および T^8 はそれぞれ独立してメチン基または窒素原子を意味し、 T^7 はメチレン基、酸素原子、硫黄原子または $-NR^{20}-$ を意味し、 R^{20} および R^{21} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる環を意味し、好ましくは、式



(式中、 Q^1 、 T^7 、 R^{20} および R^{21} はそれぞれ前記定義と同意義である。) で表わされる環を意味する。

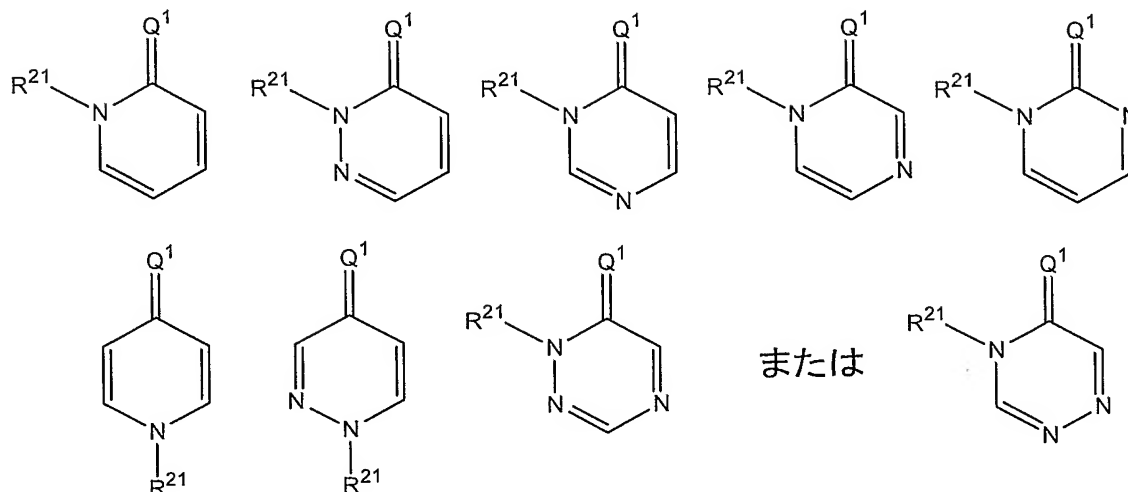
本明細書における「式-C($=Q^1$)-および窒素原子を含む6員複素環」とは、

式



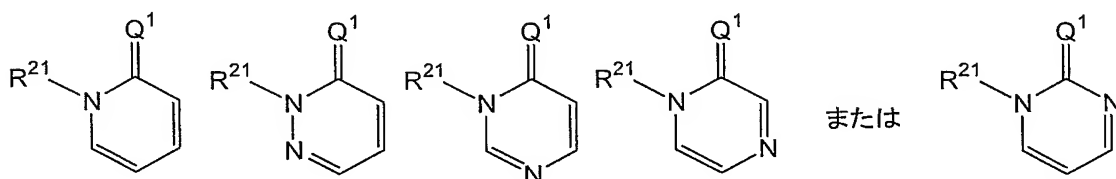
(式中、 Q^1 は前記定義と同意義であり、 T^1 、 T^2 、 T^3 および T^4 はそれぞれ独立してメチン基または窒素原子を意味し、 R^{21} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる環を意味し、

好ましくは、式



(式中、 Q^1 および R^{21} はそれぞれ前記定義と同意義である。) で表わされる環を意味し、

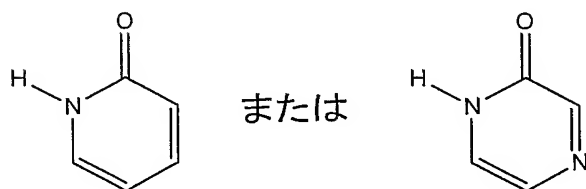
より好ましくは、式



5

(式中、 Q^1 および R^{21} はそれぞれ前記定義と同意義である。) で表わされる環を意味し、

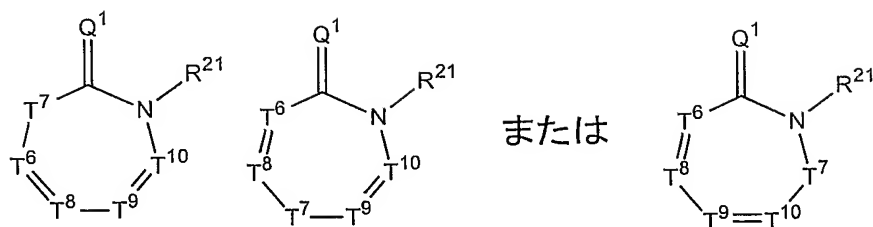
さらに好ましくは、式



10

で表わされる環を意味する。

本明細書における「式-C($=Q^1$)-および窒素原子を含む7員複素環」とは、式



(式中、 Q^1 、 R^{20} および R^{21} は前記定義と同意義であり、 T^6 、 T^8 、 T^9 および T^{10} はそれぞれ独立してメチン基または窒素原子を意味し、 T^7 はメチレン基、酸素原子、硫黄原子または $-NR^{20}-$ を意味する。) で表わされる環を意味する。

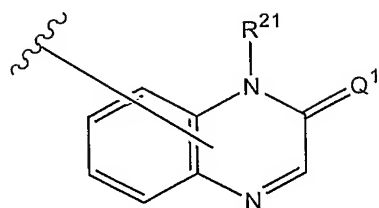
5 本明細書における「式-C(=Q¹)-および窒素原子を含む5員複素環式基」とは、前記「式-C(=Q¹)-および窒素原子を含む5員複素環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。

本明細書における「式-C(=Q¹)-および窒素原子を含む6員複素環式基」とは、前記「式-C(=Q¹)-および窒素原子を含む6員複素環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。

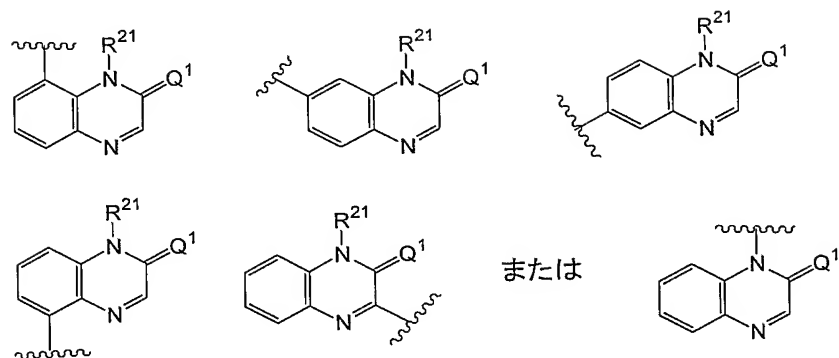
本明細書における「式-C(=Q¹)-および窒素原子を含む7員複素環式基」とは、前記「式-C(=Q¹)-および窒素原子を含む7員複素環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。

15 本明細書における「式-C(=Q¹)-および窒素原子を含む5～7員複素環式基」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし7であり、環中に式-C(=Q¹)-を含み、環式基の環を構成する原子中に1～5個のヘテロ原子を含有する環式基を意味し、前記「式-C(=Q¹)-および窒素原子を含む5員複素環式基」、「式-C(=Q¹)-および窒素原子を含む6員複素環式基」または「式-C(=Q¹)-および窒素原子を含む7員複素環式基」を意味する。

20 本明細書における、式



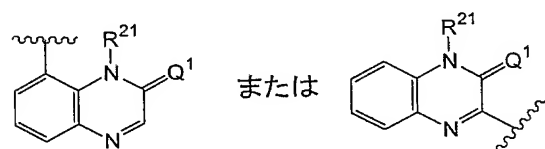
とは、式



または

(式中 Q^1 および R^{21} は前記定義と同意義である。) で表わされる基を意味し、

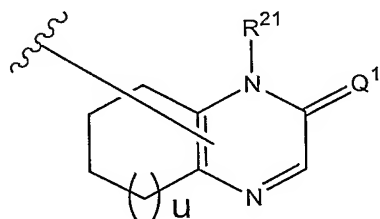
5 好ましくは、式



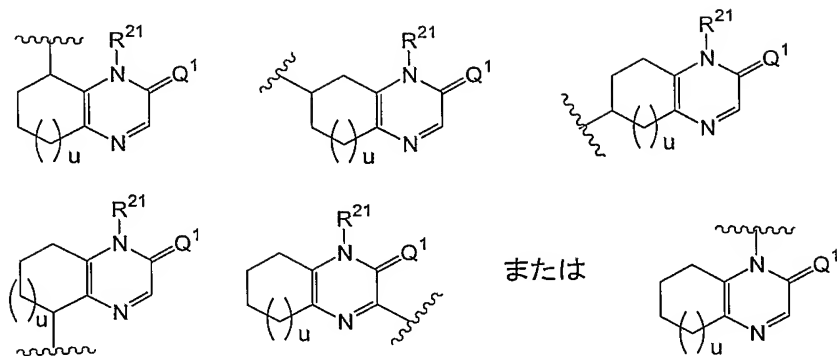
または

(式中 Q^1 および R^{21} は前記定義と同意義である。) で表わされる基を意味する。

本明細書における、式

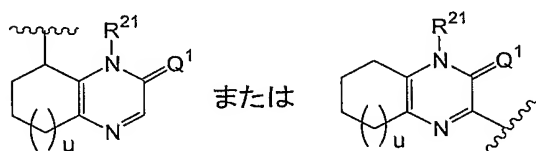


10 とは、式



(式中 Q^1 、 R^{21} および u はそれぞれ前記定義と同意義である。) で表わされる基を意味し、

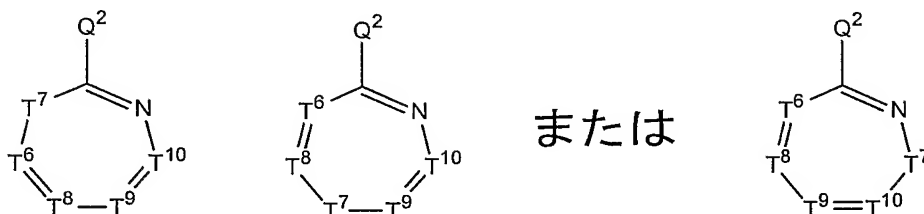
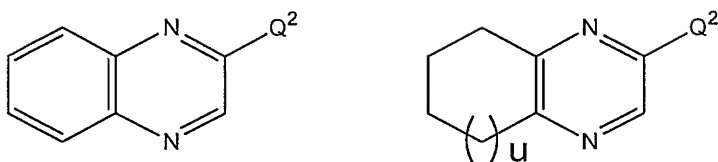
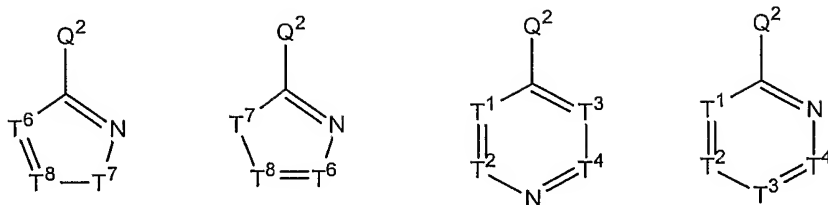
好ましくは、式



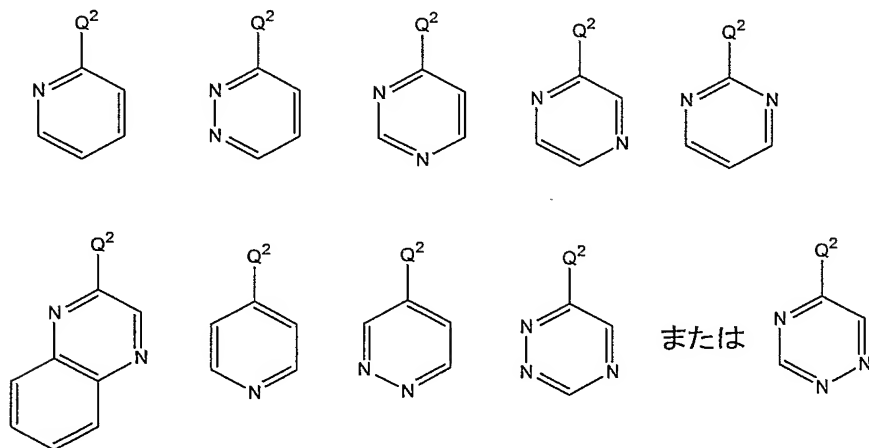
(式中 Q^1 、 R^{21} および u はそれぞれ前記定義と同意義である。) で表わされる基を意味する。

本明細書における「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、水酸基、メルカプト基および式 $-NR^{13}R^{14}$ (式中、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群から選ばれる基を少なくとも 1 個有し、さらに他の置換基を有していてもよい 5～10 員芳香族複素環式基」とは、前記「5～10 員芳香族複素環式基」に置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、水酸基、メルカプト基および式 $-NR^{13}R^{14}$ (式中、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) からなる群から選ばれる基を少なくとも 1 個有する環式基を意味する。

具体的に例えば、式

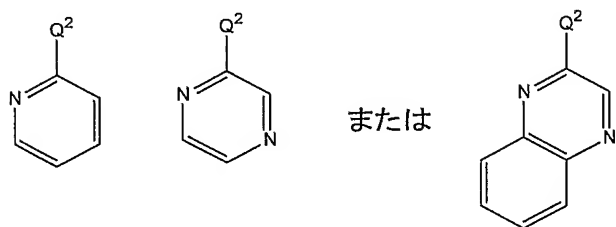


(式中、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^6 、 T^7 、 T^8 、 T^9 および T^{10} はそれぞれ前記定義と同意義であり、 Q^2 は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、水酸基、メルカプト基または式 $-NR^{13}R^{14}$ (式中、 R^{13} および R^{14} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)を意味する。)で表わされる環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味し、好ましくは、式

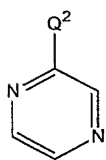


(式中、 Q^2 は前記定義と同意義である。)で表わされる環から任意の位置の水素原

子を 1 個除いて誘導される一価の基を意味し、
より好ましくは、式

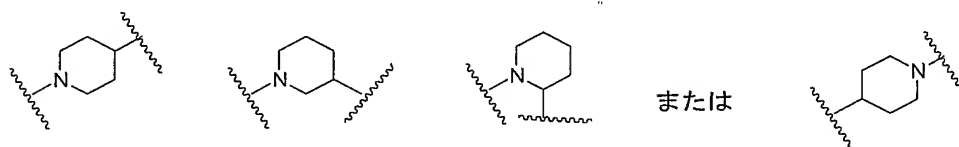


(式中、 Q^2 は前記定義と同意義である。) で表わされる環から任意の位置の水素原子を 1 個除いて誘導される一価の基を意味し、
さらに好ましくは、式



(式中、 Q^2 は前記定義と同意義である。) で表わされる環から任意の位置の水素原子を 1 個除いて誘導される一価の基を意味する。

10 本明細書における「ピペリジンジイル基」とは、ピペリジンから任意の位置の水素原子を 2 個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、式



で表わされる基を意味する。

15 本明細書における「アゼチジンジイル基」とは、アゼチジンから任意の位置の水素原子を 2 個除いて誘導される二価の基を意味する。

本明細書における「ピロリジンジイル基」とは、ピロリジンから任意の位置の水素原子を 2 個除いて誘導される二価の基を意味する。

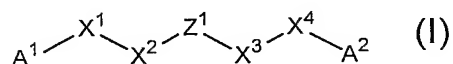
本明細書における「アゼパンジイル基」とは、アゼパンから任意の位置の水素原子を 2 個除いて誘導される二価の基を意味する。

本明細書における「ピペラジーンジイル基」とは、ピペラジンから任意の位置の水素原子を2個除いて誘導される二価の基を意味する。

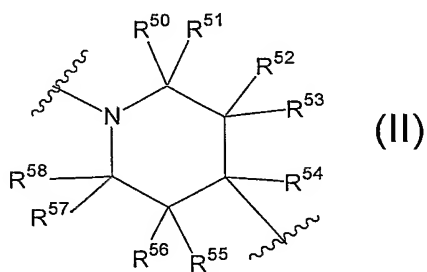
本明細書における「水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、ハロゲン原子およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル- C_{1-6} アルキル基」とは、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、ハロゲン原子およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基が結合した C_{1-6} アルキル基を意味する。

本明細書における「水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、ハロゲン原子およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニルオキシ- C_{1-6} アルキル基」とは、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、ハロゲン原子およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニルオキシ基が結合した C_{1-6} アルキル基を意味する。

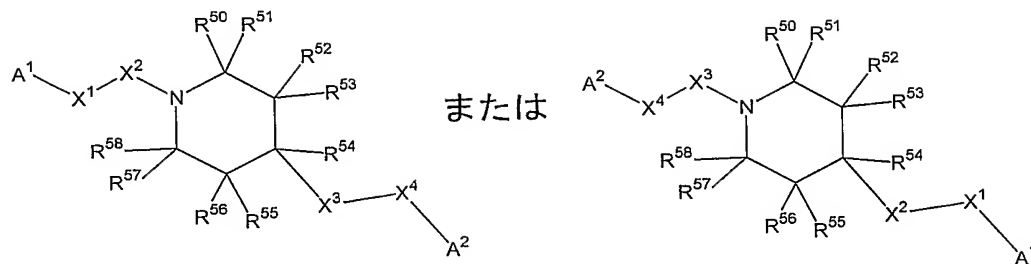
本明細書における「一般式 (I)



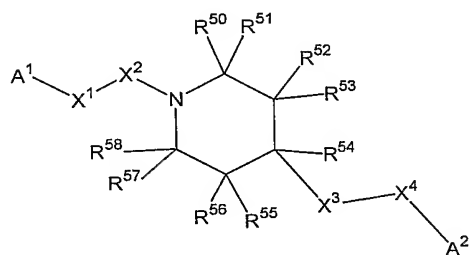
において、 Z^1 が、式



で表わされる基である」とは、一般式 (I) が式

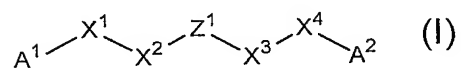


で表わされることを意味し、
好ましくは、式

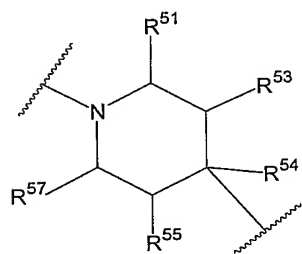


5 で表わされることを意味する。

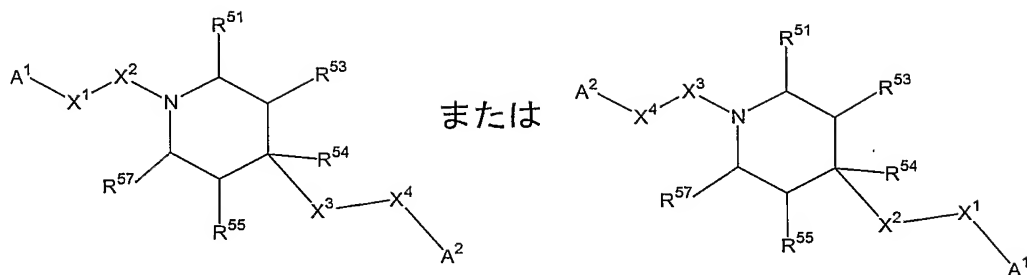
本明細書における「一般式 (I)



において、 Z^1 が、式

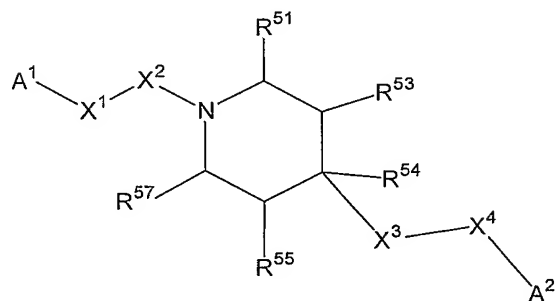


10 で表わされる基である」とは、一般式 (I) が式



で表わされることを意味し、

好ましくは、式



5 で表わされることを意味する。

本明細書における「置換基を有していてもよい」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよいことを意味する。当該置換基とは具体的には例えば、以下の置換基をあげることができる。

- (1) ハロゲン原子、
- 10 (2) 水酸基、
- (3) チオール基、
- (4) ニトロ基、
- (5) シアノ基、
- (6) ホルミル基、
- 15 (7) カルボキシ基、
- (8) トリフルオロメチル基、
- (9) トリフルオロメトキシ基、
- (10) アミノ基；

(11) 式 $-T^{1*}-T^{2*}$ (式中、 T^{1*} は単結合、 C_{1-6} アルキレン基、酸素原子、式 $-CO-$ 、式 $-S-$ 、式 $-S(O)-$ 、式 $-S(O)_2-$ 、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^T-$ 、式 $-CO-NR^T-$ 、式 $-NR^T-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^T-$ 、式 $-NR^T-SO_2-$ 、式 $-NH-CO-NR^T-$ または式 $-NH-CS-NR^T-$ で表わされる基を意味し、

T^{2*} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、5～10員芳香族複素環式基または単環式である4～8員非芳香族複素環式基を意味し、 R^T は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{2-6} アルキニル基を意味する。

ただし、 T^{2*} および R^T はそれぞれ独立して下記置換基T群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。

<置換基T群>

水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、5～10員芳香族複素環式基、単環式4～8員非芳香族複素環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基および C_{2-7} アルコキシカルボニル基で表わされる基などからなる群。

本明細書における「塩」とは、本発明に係る化合物と塩を形成し、かつ薬理学的に許容されるものであれば特に限定されず、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩などが挙げられる。

無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などが挙げられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などが挙げられる。

無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられ、有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩などが挙げられる。

酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などが挙げられる。

本発明にかかる前記一般式 (I) で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。

なお、以下の製造スキームにおいて、 l は 0 ~ 2 の整数を意味し、 m は 0 ~ 2 の整数を意味し、 n は 0 ~ 4 の整数を意味し、 p は 0 ~ 3 の整数を意味し、 q は 0 ~ 3 の整数を意味し、 r は 0 ~ 2 の整数を意味する。

$Me t^{x1}$ はリチウム、ナトリウム、カリウムまたは式 $-Mg-Br$ などを意味し、 $Me t^{x2}$ は式 $-Zn-R$ 、 $-SnR_3$ 、 $-B(OR)_2$ (式中、 R は C_{1-6} アルキル基などを意味する。) などを意味し、 $Me t^{x3}$ はリチウム、ナトリウム、カリウム、セシウムなどを意味する。

R^{x1} は $tert$ -ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基などを意味し、 R は C_{1-6} アルキル基などを意味し、 R^{x2} 、 R^{x20} 、 R^{x21} 、 R^{x22} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味し、 R^{x3} は水素原子、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基などを意味し、 R^{x4} は C_{1-6} アルキル基、ベンジル基または p -メトキシベンジル基等を意味し、 R^{x5} は C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{2-6} アルキニル基等を意味する。

Ts は p -トルエンスルホン基を意味する。

L^{x1} はハロゲン原子、メタンスルホンオキシ基、トリフルオロメタンスルホ

ニルオキシ基、パラトルエンスルホンルオキシ基等の脱離基を意味し、 L^{x2} はハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホンルオキシ基等を意味し、 L^{x3} は塩素原子、臭素原子を意味する。

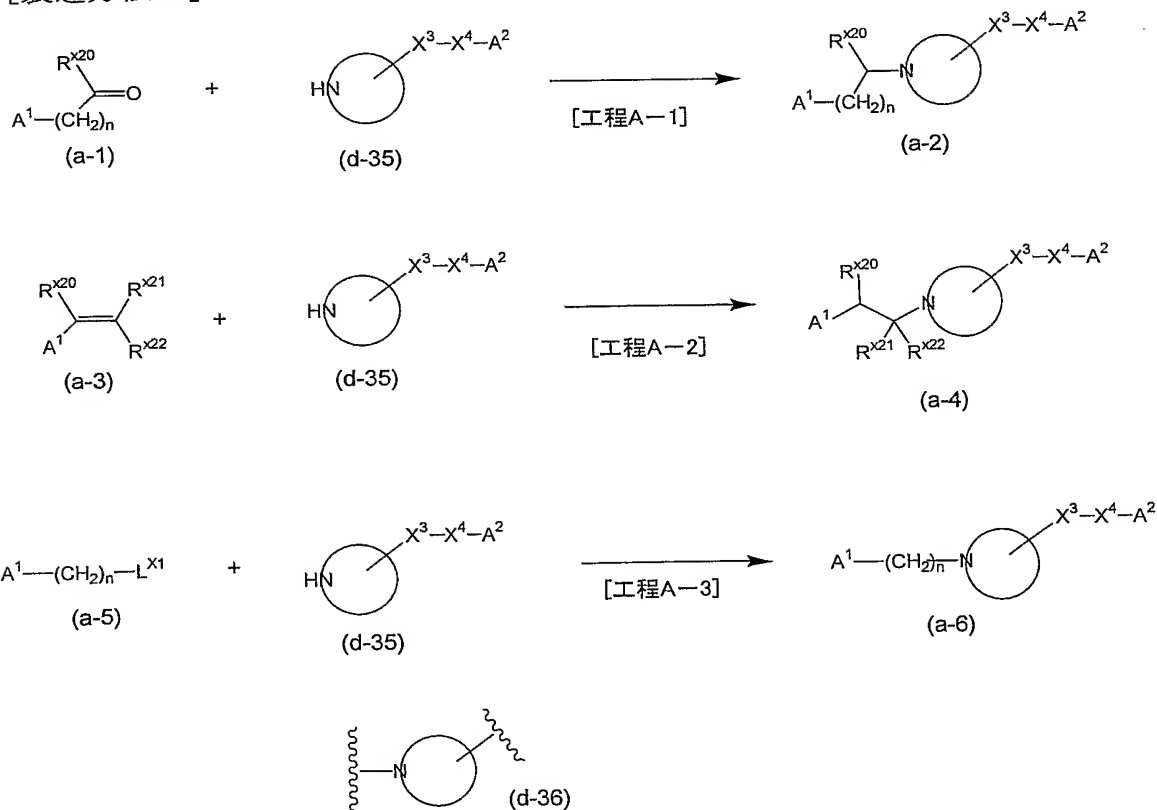
V^{1x} は酸素原子、硫黄、窒素原子または式 $-NR-$ （式中、 R は前記定義と同意義である。）を意味する。

X はハロゲン原子を意味する。

A^1 、 A^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Q^1 、 T^1 、 Z^1 、 s は前記定義と同意義である。

また、以下に記載する「室温」とは、 $15 \sim 30^\circ\text{C}$ 付近をいう。

10 [製造方法A]



式中、(d-36)は前記 Z^1 と同意義である。

工程A-1

化合物(a-1)と化合物(d-35)との還元的アミノ化反応により、化合

物（a-2）を得る工程である。

カルボニル化合物とアミン化合物との還元的アミノ化反応に通常用いられている条件と同様の条件で反応を行うことができる。本反応に用いられる還元反応は特に限定されないが、ボラン、水素化ホウ素錯化合物、ギ酸等の還元剤による還元的アミノ化反応、金属触媒を用いた水素雰囲気下での接触還元反応などがあげられる。

水素化ホウ素錯化合物を用いた還元的アミノ化反応の例として、例えば、W.S.Emerson, Organic Reactions, 4, 174(1948)、C.F.Lane, Synthesis, 135(1975)、J.C.Stowell and S.J.Pedegimas, Synthesis, 127(1974)、A.F.Abdel-Magid, K.G.Carson, B.D.Harris, C.A.Maryanoff, and R.D.Shah, Journal of Organic Chemistry, 61, 3849(1996)等の文献を挙げることができる。

使用する化合物（d-35）としてはフリー体であっても塩であっても良く、好ましくは化合物（d-35）の塩酸塩、臭化水素酸塩等を用いることができる。

水素化ホウ素錯化合物として、水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等を用いることができる。

還元剤として水素化ホウ素錯化合物を用いる場合、溶媒は反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、具体的には例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等を用いることができる。本反応は、酸の共存下に行うことで収率向上等のより好ましい結果を得ることができる。かかる酸としては特に限定はされないが、好適には塩酸等の鉱酸、酢酸等の有機酸、塩化亜鉛、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、チタニウム（IV）テトライソプロポキシド等のルイス酸があげられる。反応温度は特に限定されないが、通常、-78℃～溶媒の還流温度であり、好ましくは氷冷から室温である。

還元剤としてギ酸を用いる場合、溶媒は反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、過剰量のギ酸を溶媒として用いることができる。反応温度は特に

限定されないが、通常、50℃～溶媒の還流温度である。また、密閉耐圧容器の使用による150～250℃の高温加熱が反応時間短縮等の良好な結果を与えることがある。

水素雰囲気下での接触還元反応を用いる際に使用される溶媒は、溶媒は反応を
5 阻害しないものであれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、テトラ
ヒドロフラン、1,4-ジオキサン等があげられる。反応に用いる金属触媒とし
ては、パラジウム-カーボン、酸化白金、ラネーニッケル等をあげることができる。
反応条件は、特に限定されないが、室温～溶媒の還流温度、常圧から150
気圧、好ましくは室温～60℃、常圧～5気圧で行うことができる。

10 工程A-2

化合物(a-3)と化合物(d-35)とのマイケル付加反応により、化合物
(a-4)を得る工程である。

オレフィン化合物とアミン化合物とのマイケル付加反応に通常用いられている条
件と同様の条件で反応を行うことができる。

15 例えば、W.E.Doering and R.A.N.Weil, Journal of the American Chemical
Society, 69, 2461(1947)、M.-C.Viaud, P.Jamoneau, L.Savelon and
G.Guillaumet, Tetrahedron Letters, 37, 2409(1996)等に記載された条件と同様
の条件で反応を行うことができる。

使用する化合物(d-35)としてはフリー体であっても塩であっても良い。

20 本反応の溶媒は反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、好適には
メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノ
ール、トルエン、キシレン、酢酸等があげられる。反応温度は、使用する原料、溶
媒等により異なり特に限定されないが、好ましくは室温～溶媒の還流温度である。
また、本反応では、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等の酸ある
25 いはアルミナ等を加え反応を行うことができ、反応時間短縮、収率向上等の良好
な結果を得ることがある。

また、密閉耐圧容器の使用による 150～250℃の高温加熱が反応時間短縮等の良好な結果を与えることがある。

工程 A-3

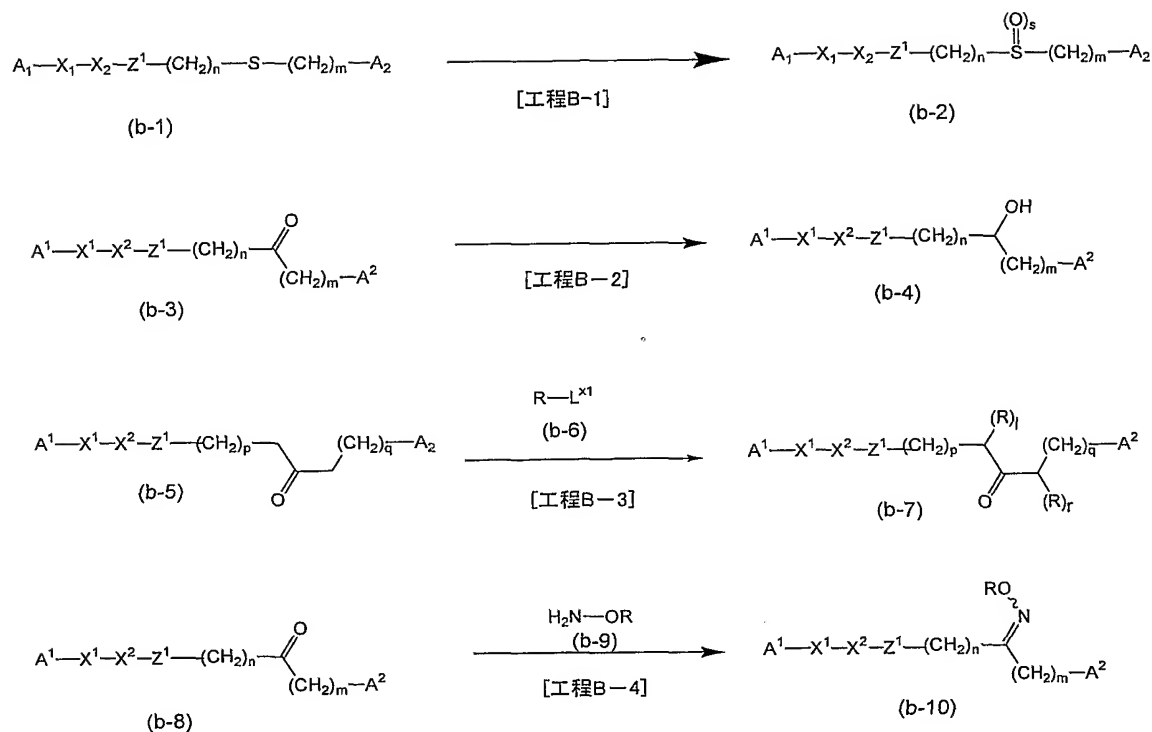
化合物 (a-5) と化合物 (d-35) との求核置換反応により、化合物 (a-6) を得る工程である。

ハロゲン化合物と求核試薬との反応で通常用いられている条件（例えば、H.Arai, T.Ashizawa, K.Gomi, M.Kono, H.Saito and M.Kasai, Journal of Medicinal Chemistry, 38, 3025(1995)等に記載の条件）と同様の条件で反応を行うことができる。

使用する化合物 (d-35) としてはフリー体であっても塩であってもよい。

反応に使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくはメタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等があげられる。反応温度は、通常、室温～溶媒の還流温度であり、好ましくは室温～100℃である。さらに塩基の添加により収率向上等の良好な結果を得ることがある。用いる塩基は反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ジアザビスクロウンデセン、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。

[製造方法 B]



工程 B-1

化合物 (b-1) を酸化反応に付すことにより化合物 (b-2) を得る工程である。

- 5 スルフィド化合物からスルホキンド化合物またはスルホン化合物を得る酸化反応に一般的に用いられている反応条件（例えば、G.A.Russel and L.A. Ochrymowycz, Journal of Organic Chemistry, 35, 2106(1970)等に記載の条件）と同様の条件で反応を行うことができる。

- 10 酸化剤としてはm-クロロ過安息香酸、過酸化水素、過酢酸等を用いることができる。反応に使用する溶媒としては反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム等が好ましい。反応温度は特に限定されないが、通常、 -78°C ～室温である。さらに塩基の添加により収率向上等の良好な結果を得ることがある。用いる塩基は反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好ましくは炭酸ナトリウム、
- 15 炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等があげられる。

工程 B-2

化合物 (b-3) を還元し化合物 (b-4) を得る工程である。

還元剤として水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素亜鉛等を用いることができる。

5 溶媒は反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、具体的には例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等を用いることができる。

反応温度は特に限定されないが、通常、 -78°C ～溶媒の還流温度であり、好ましくは氷冷～室温である。

10 工程 B-3

化合物 (b-5) を化合物 (b-6) と反応させ化合物 (b-7) を得る工程である。

例えば、A.Aranda, A.Diaz, E.Diez-Barra, A.De la Hoz, A.Moreno and P.Sanchez-Verdu, Journal of the Chemical Society: Perkin Transactions I, 2427(1992)などに記載の反応条件と同様の条件で反応を行うことができる。

15 具体的には例えば、化合物 (b-5) の溶液に塩基を作用させ、アニオンとした後、化合物 (b-6) と反応させ化合物 (b-7) を得ることができる。

20 本反応の溶媒は反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中で、適当な塩基を1当量～大過剰作用させて行うことができる。使用する塩基としては、水素化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド等があげられる。

25 本反応に、塩化テトラ n-ブチルアンモニウム、臭化テトラ n-ブチルアンモニウムやヨウ化テトラ n-ブチルアンモニウム等のアンモニウム塩を共存させると収率の向上や反応時間の短縮等の好ましい結果を得ることがある。

反応温度は特に限定されないが、通常、 -78°C ～室温である。

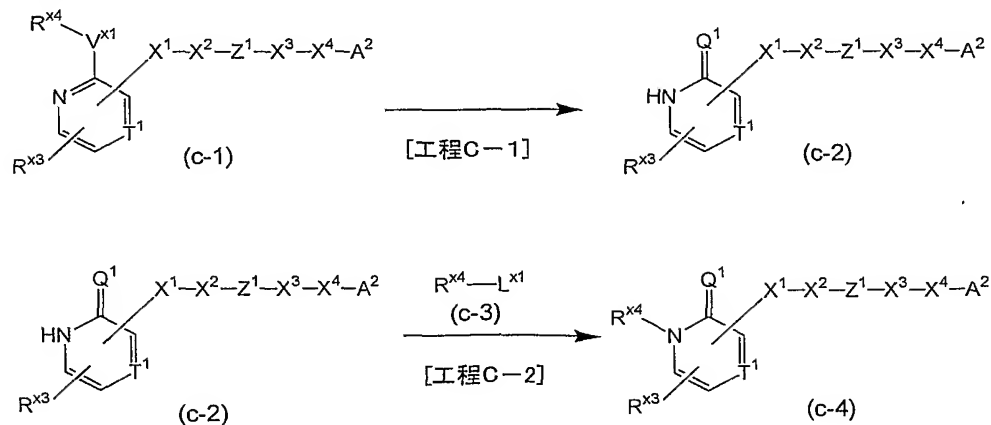
工程 B-4

化合物 (b-8) を化合物 (b-9) と縮合し化合物 (b-10) を得る工程である。

5 例えば、P.R.Dave, M.Ferraro, H.L.Ammon and C.S.Choi, *Journal of Organic Chemistry*, **55**, 4459(1990) などに記載の反応条件と同様の条件で反応を行うことができる。

10 溶媒は反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、具体的には例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ピリジン等を用いることができる。使用する化合物 (b-9) としてはフリー体であっても塩であっても良く、好ましくは化合物 (b-9) の塩酸塩、臭化水素酸塩等を用いることができる。反応温度は特に限定されないが、通常、氷冷～溶媒の還流温度であり、好ましくは室温～溶媒の還流温度である。さらに塩基の添加により
15 収率向上等の良好な結果を得ることがある。用いる塩基は反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等があげられる。

[製造方法 C]



工程 C-1

20 化合物 (c-1) を酸と反応させ化合物 (c-2) を得る工程である。

例えば、A.C.Rasmussen and D.A.Rawlings, Eur. Journal of Medicinal Chemistry, 28, 601-608(1993)、F.G.Fang, S.Xie and M.W.Lowery, Journal of Organic Chemistry, 59, 6142(1994)等に記載された条件と同様の条件で反応を行うことができる。

- 5 具体的には例えば、化合物 (c-1) を 5 N塩酸等に溶解し、加熱還流し、化合物 (c-2) を得ることができる。

本反応は、無溶媒あるいは水中または水とメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等の有機溶媒との混合溶媒中またはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、酢酸エチル等の有機溶媒中で、適当な酸を 1 当量～大過剰作用させて行うことができる。使用する酸としては、例えば塩化水素、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、トリフルオロ酢酸等が好ましく、また、塩化チオニルをアルコール溶媒中に加えて反応系中に酸を発生させてもよい。

10

反応温度は、通常、氷冷～溶媒の還流温度である。

- 15 本反応は、酸の代わりに、ヨウ化トリメチルシランあるいは塩化トリメチルシラン-ヨウ化ナトリウムを 1 当量～大過剰添加し、反応を行うことができる。反応の溶媒は反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル等を用いることができる。

反応温度は、通常、-78℃～溶媒の還流温度であり、好ましくは-20℃～室温である。

20

また、本反応は、酸の代わりに、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素等を 1 当量～大過剰添加して反応を行うこともできる。反応の溶媒は反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等を用いることができる。

- 25 反応温度は、通常、-78℃～溶媒の還流温度であり、好ましくは-78℃～室温である。

工程 C - 2

化合物 (c - 2) を化合物 (c - 3) と反応させ化合物 (c - 4) を得る工程である。

例えば、J.B.Press and J.J.Mcnally, Journal of Heterocyclic Chemistry, 25, 1571(1988) などに記載された条件と同様の条件で反応を行うことができる。

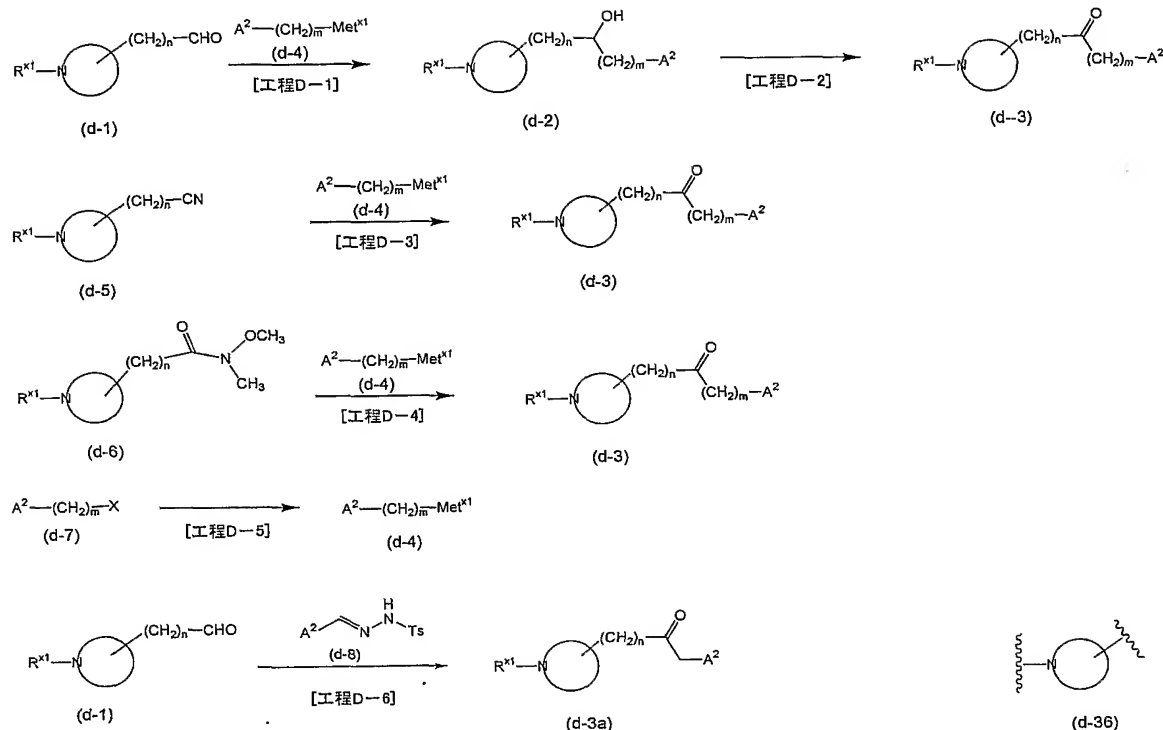
具体的には例えば、化合物 (c - 2) の溶液に塩基を作用させ、アニオンとした後、化合物 (c - 3) と反応させ化合物 (c - 4) を得ることができる。

本反応の溶媒は反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、N, N - ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中で、適当な塩基を 1 当量～大過剰作用させて行うことができる。使用する塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert - ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。

反応温度は、通常、氷冷～溶媒の還流温度である。

前記工程 A で使用される化合物の代表的な合成法を以下に示す。

[製造方法 D]



式中、 $(d-36)$ は前記 Z^1 と同意義である。

工程 D-1

化合物(d-1)と有機金属試薬(d-4)を反応させることにより化合物(d-2)を得る工程である。

アルデヒド化合物と有機金属試薬を反応させることによりアルコール化合物を得る求核付加反応に一般的に用いられる条件（例えば、J.C.H.Hwa and H.Sims, Organic Synthesis, V, 608(1973)、C.Z.DING, Synthetic Communication, 26, 4267(1996)等に記載の条件）と同様の条件で反応を行うことができる。

具体的には化合物 (d-1) の溶液中に化合物 (d-4) の溶液を滴下することにより行うことができ、また逆に化合物 (d-4) の溶液中に化合物 (d-1) の溶液を滴下することにより行うことができる。

反応に使用する溶媒としては反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等を用いることができる。反応温度は特に限定されないが、

通常、 -78°C ～室温で反応を行うことができる。反応は通常、化合物（d-1）に対し1～5当量の有機金属試薬（d-4）を使用する。

工程D-2

化合物（d-2）を酸化反応に付すことにより化合物（d-3）を得る工程である。

2級アルコール化合物からケトン化合物への酸化反応に通常用いられている条件（例えば、A.J.Mancuso and D.Swern, *Synthesis*, 165(1981)等に記載の条件）と同様の条件で反応を行うことができる。

酸化反応に用いることができる酸化法としては、スワン酸化、ジョーンズ酸化、コーリーキム酸化等を挙げることができる。また酸化反応に用いられる酸化剤としては、ジメチルスルホキシド・オキサリルクロリド等から調整されるアルキルスホニウムイリド、ジョーンズ試薬、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウムまたは三酸化硫黄ピリジン錯体等をあげることができる。

反応に使用する溶媒としては反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばジメチルスルホキシド、アセトン、ジクロロメタン、クロロホルムなどを用いることができる。反応温度は特に限定されないが、通常、 -78°C ～室温で反応を行うことができる。

工程D-3

化合物（d-5）と有機金属試薬（d-4）を反応させることにより化合物（d-3）を得る工程である。

シアノ化合物と有機金属試薬を反応させることによりケトン化合物を得る付加反応に一般的に用いられる条件（例えば、R.B.Moffet and R.L.Schriner, *Organic Synthesis*, II, 562(1955)等に記載の条件）と同様の条件で反応を行うことができる。

反応に用いる試薬の当量、溶媒、温度などの反応条件は、上記工程D-1と同様である。

工程D-4

化合物(d-6)と有機金属試薬(d-4)を反応させることにより化合物(d-3)を得る工程である。

アミド化合物と有機金属試薬を反応させることによりケトン化合物を得る反応に一般的に用いられる条件(例えば、S.Nahm and S.M.Weinreb, Tetrahedron Letters, 22, 3825(1981)等に記載の条件)と同様の条件で反応を行うことができる。

反応に用いる試薬の当量、溶媒、温度などの反応条件は、上記工程D-1と同様である。

工程D-5

化合物(d-7)から有機金属試薬(d-4)を得る工程である。

ハロゲン化合物をn-ブチルリチウムやsec-ブチルリチウム等のアルキルリチウム試薬やマグネシウムと反応させ、有機金属試薬を得る反応に通常用いられている条件(例えば、J.C.H.Hwa and H.Sims, Organic Synthesis, V, 608(1973)、C.Z.DING, Synthetic Communication, 26, 4267(1996)等に記載の条件)と同様の条件で反応を行うことができる。

反応に使用する溶媒としては反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等が好ましい。反応温度は特に限定されないが、通常、-78℃～溶媒の還流温度で行うことができる。

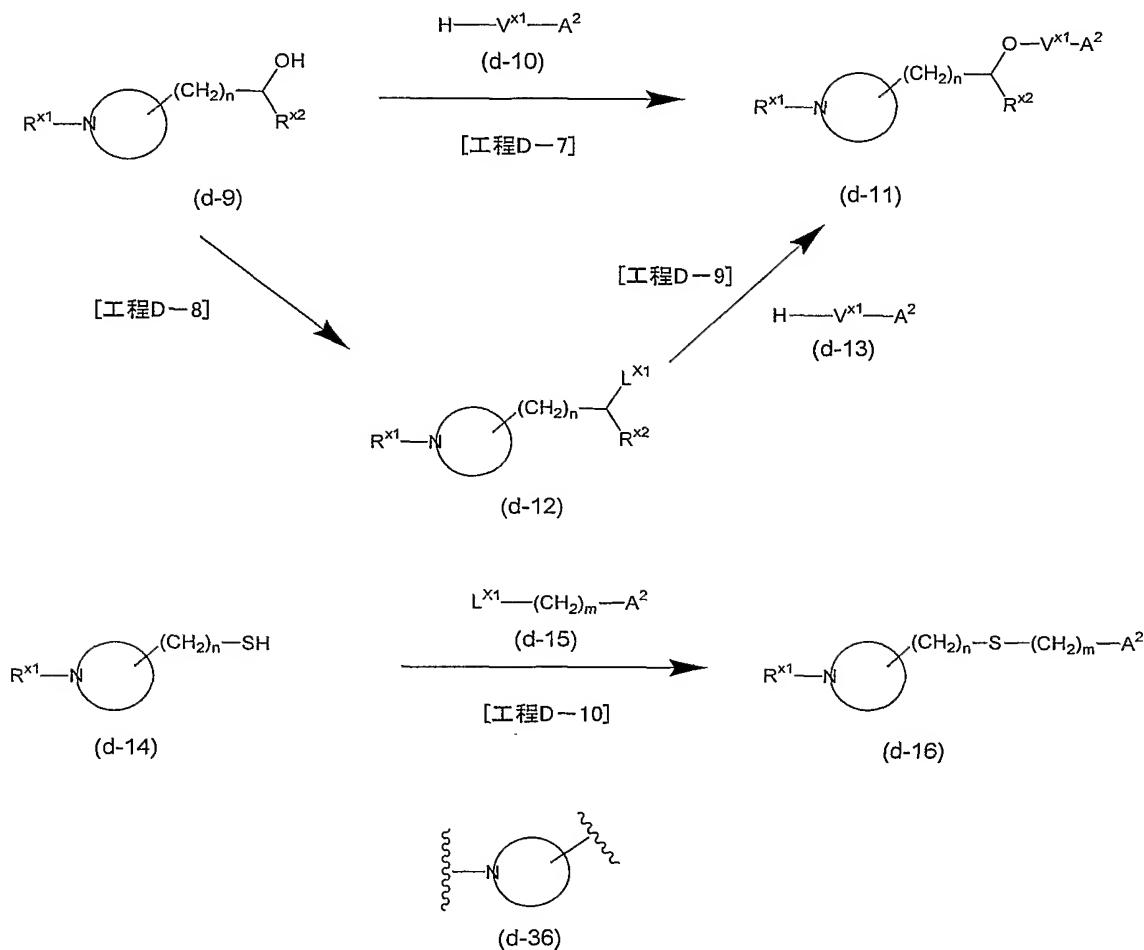
工程D-6

化合物(d-1)と化合物(d-8)を塩基存在下に反応させることにより、化合物(d-3a)を得る工程である。例えば、S.R.Angel and M.L.Neitzel, Journal of Organic Chemistry, 65, 6485(2000)に記載の反応条件と同様の条件で反応を行うことができる。

反応に使用する溶媒としては反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するもの

であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、エチレングリコール、ホルムアミド等が好ましい。使用する塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド等が好ましい。塩基の使用量は、原料に対して1～5当量である。反応温度は特に限定されないが、通常、室温～100℃である。

5



式中、(d-36) は前記 Z^1 と同意義である。

工程D-7

化合物 (d-9) と化合物 (d-10) を光延反応に付すことにより化合物 (d-11) を得る工程である。

10

光延反応に通常用いられている条件（例えば、O.Mitsunobu, Synthesis,

1(1981)、D.L.Hughes, Organic Reactions, 42, 335(1992)等に記載の条件) と同様の条件で反応を行うことができる。

反応はトリフェニルホスフィン等のホスフィン誘導体およびアゾジカルボン酸ジエチル等のアゾジカルボン酸ジエステルを用いて行う。反応に使用する溶媒としては反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン等を用いることができる。反応温度は特に限定されないが、通常、氷冷～室温で行うことができる。

工程D-8

化合物 (d-9) 中の水酸基を脱離基に変換し、化合物 (d-12) を得る工程である。

脱離基としてはハロゲン原子 (塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基をあげることができる。

水酸基をこれらの脱離基に変換する反応に通常用いられている条件 (例えば、R.K.Crossland and K.L.Servis, Journal of Organic Chemistry, 35, 3195(1970)等に記載の条件) と同様の条件で反応を行うことができる。

例えば、脱離基がハロゲン原子の場合には、化合物 (d-9) を塩化チオニル、臭化チオニル、三臭化リンあるいはテトラハロゲノメタン-トリフェニルホスフィンと反応させることにより製造することができる。反応に使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくはベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム等があげられる。反応温度は、通常、 -78°C ～溶媒の還流温度であり、好ましくは氷冷～溶媒の還流温度である。

また、脱離基がスルホニルオキシ基の場合には、化合物 (d-9) を塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル、無水トリフルオロメタンスルホン酸等と反応させて、製造することができる。反応に使用する溶媒としては、反応

を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくはテトラヒドロフラン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常、 -78°C ～溶媒の還流温度であり、好ましくは氷冷～室温である。さらに塩基の添加により収率向上等の良好な結果を得ることがある。用いる塩基は反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。

工程D-9

化合物(d-12)を化合物(d-13)と反応させ、化合物(d-11)を得る工程である。

ハロゲン化合物と求核試薬との反応で通常用いられている条件（例えば、H.Arai, T.Ashizawa, K.Gomi, M.Kono, H.Saito and M.Kasai, *Journal of Medicinal Chemistry*, **38**, 3025(1995)等に記載の条件）と同様の条件で反応を行うことができる。

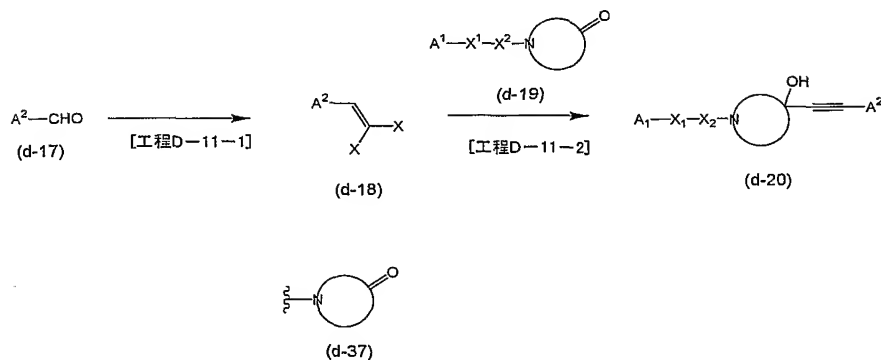
反応に使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくはメタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等があげられる。反応温度は、通常、室温～溶媒の還流温度であり、好ましくは室温～ 150°C である。さらに塩基の添加により収率向上等の良好な結果を得ることがある。用いる塩基は反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ジアザビスクロウンデセン、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。

工程D-10

化合物(d-14)を化合物(d-15)と反応させ、化合物(d-16)を得る工程である。

ハロゲン化合物と求核試薬との反応で通常用いられている条件(例えば、E.Montenegro, R.Echarri, C.Claver, S.Castillon, A.Moyano, M.A.Pericas, A.Riera, Tetrahedron: Asymmetry, 7, 3553(1996)等に記載の条件)と同様の条件で反応を行うことができる。

反応に使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくはメタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等があげられる。反応温度は、通常、室温～溶媒の還流温度であり、好ましくは室温～100℃である。さらに塩基の添加により収率向上等の良好な結果を得ることがある。用いる塩基は反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ジアザビスクロウンデセン、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。



式中、(d-37)はカルボニル基を含む単環式4～8員非芳香族複素環等を意味し、例えばオキソアゼチジン-1-イル基、オキソピロリジン-1-イル基、オキソピペリジン-1-イル基、オキソアゾカン-1-イル基などを意味する。

工程D-11-1

化合物（d-17）を四臭化炭素などのテトラハロゲノ炭素およびトリフェニルホスフィンと反応させ、化合物（d-18）を得る工程である。

例えば、E.J.Corey and P.L.Fuchs, Tetrahedron Letters, 3769(1972)等に記載
5 の条件と同様条件で反応を行うことができる。

具体的には例えば、四臭化炭素の溶液にトリフェニルホスフィンを加え、数分～数時間攪拌後、化合物（d-17）の溶液を滴下し、さらに数時間～1日攪拌することにより、化合物（d-18）を得ることができる。

反応に使用する溶媒としては反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素等を用いることができる。反応温度は特に限定されないが、通常、-78℃～100℃で行うことができ、好ましくは-10℃～室温で行うことができる。

また、亜鉛存在下で本反応を行うこともできる。

工程D-11-2

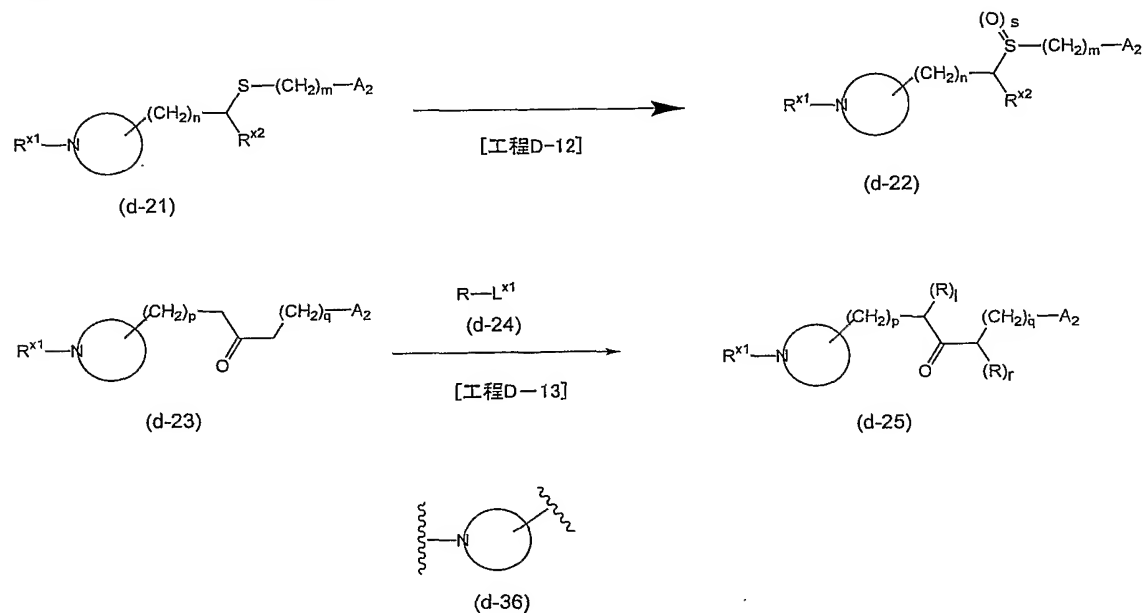
化合物（d-18）と塩基を反応させ、脱ハロゲン化によりアルキニル金属誘導体とした後、化合物（d-19）と反応させて化合物（d-20）を得る工程である。

例えば、E.J.Corey and P.L.Fuchs, Tetrahedron Letters, 3769(1972)等に記載
20 の条件と同様の条件で反応を行うことができる。

具体的には例えば、化合物（d-18）の溶液に塩基の溶液を滴下し、数分～数時間攪拌後、化合物（d-19）の溶液を滴下し、その後さらに数分～数時間攪拌することにより、化合物（d-20）を得ることができる。

反応に使用する溶媒としては反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等が好ましい。使用する塩基としては、例えばn-ブチルリ
25

チウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等をあげることができる。塩基の使用量は、通常原料に対して2～5当量である。反応温度は特に限定されないが、通常、 -78°C ～室温で行うことができる。



5 式中、(d-36) は前記 Z^1 と同意義である。

工程D-12

化合物 (d-21) を酸化反応に付すことにより化合物 (d-22) を得る工程である。

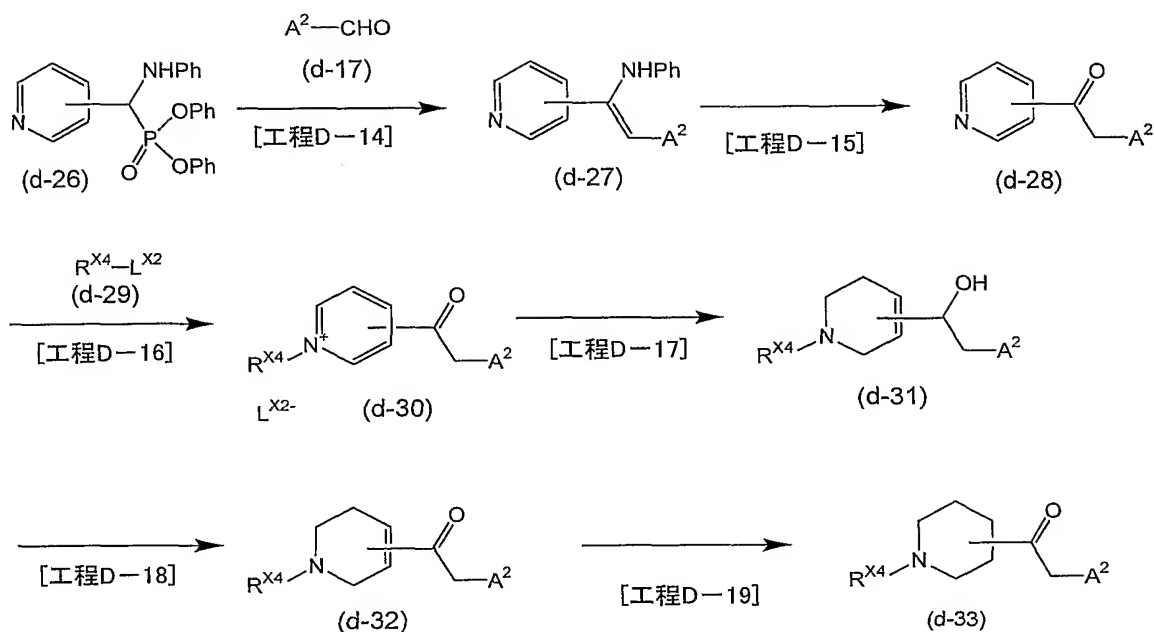
前記工程 B-1 と同様の反応条件で反応を行うことができる。

10 工程D-13

化合物 (d-23) を化合物 (d-24) と反応させ化合物 (d-25) を得る工程である。

前記工程 B-3 と同様の反応条件で反応を行うことができる。

Z^1 がピペリジンジイル基の場合には、以下の方法によって合成することもできる。



工程D-14

化合物 (d-26) と化合物 (d-17) を反応させることにより、化合物 (d-27) を得る工程である。

- 5 例えば、M.Journet, D.Cai, R.D.Larsen and P.J.Reider, Tetrahedron Letters, 39, 1717(1998)に記載の反応条件と同様の条件で反応を行うことができる。

具体的には例えば、化合物 (d-26) の溶液に化合物 (d-17) および塩基を加え、数時間～1日撹拌することにより、化合物 (d-27) を得ることができる。

- 10 反応に使用する溶媒としては反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されない。例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン等を挙げることができるが、2-プロパノールとテトラヒドロフランの混合溶媒が好ましい。使用する塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム等が好ましい。塩基の使用量は、原料に対して1～5当量である。
- 15 反応温度は特に限定されないが、通常、氷冷～溶媒の還流温度で行うことができる。

工程D-15

化合物（d-27）を酸性条件下加水分解反応に付し、化合物（d-28）を得る工程である。

例えば、M.Journet, D.Cai, R.D.Larsen and P.J.Reider, Tetrahedron Letters, 39, 1717(1998)に記載の反応条件と同様の条件で反応を行うことができる。

具体的には例えば、化合物（d-27）の溶液に塩酸等の酸を加え、数時間～1日攪拌後、水酸化ナトリウム溶液等の塩基で処理することにより、化合物（d-28）を得ることができる。

反応に使用する溶媒としては反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、アセトン等を挙げることができる。使用する酸としては、例えば、塩酸、硫酸等が好ましい。酸の使用量は、原料に対して1～20当量である。反応温度は特に限定されないが、通常、室温～溶媒の還流温度である。

なお、工程D-14と工程D-15は、化合物（d-27）を単離することなくワンポットで行うことができる。

工程D-16

化合物（d-28）と化合物（d-29）を反応させて化合物（d-30）を得る工程である。

ピリジン化合物からピリジニウム塩を得る反応で通常用いられている条件（例えば、C.K.Chu, V.S.Bhadti, K.J.Doshi, J.T.Etse, J.M.Gallo, F.D.Boudinot and R.F.Schinazi, Journal of Medicinal Chemistry, 33, 2188(1990)等に記載の条件）と同様の条件で反応を行うことができる。

反応に使用する溶媒としては反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、2-プロパノール等を挙げることができる。反応温度は特に限定されないが、通常、室温～溶媒の還流温度である。

工程D-17

化合物(d-30)を還元反応に付し化合物(d-31)を得る工程である。ピリジニウム塩を還元し、テトラヒドロピリジン化合物を得る反応で通常用いられている条件(例えば、J.W.Beach, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 34, 1861(1997)等に記載の条件)と同様の条件で反応を行うことができる。

反応に使用する還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム等が好ましい。反応に使用する溶媒としては反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等を挙げることができる。反応温度は特に限定されないが、通常、氷冷～溶媒の還流温度である。

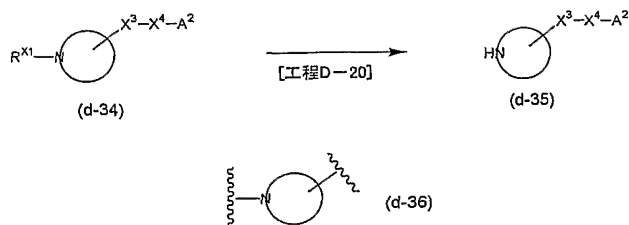
工程D-18

化合物(d-31)を酸化反応に付すことにより化合物(d-32)を得る工程である。2級アルコール化合物からケトン化合物への酸化反応に通常用いられている条件と同様の条件で反応を行うことができ、上記工程D-2と同様の反応条件で行うことができる。

工程D-19

化合物(d-32)を還元反応に付し、化合物(d-33)を得る工程である。不飽和ケトン化合物から飽和ケトン化合物への水素雰囲気下での接触還元反応に通常用いられている条件(例えば、R.L.Augustine, *Journal of Organic Chemistry*, 23, 1853(1958)等に記載の条件)と同様の条件で反応を行うことができる。

反応に使用する触媒としてはパラジウム-カーボン、水酸化パラジウム-カーボン、酸化白金等が好ましい。反応に使用する溶媒としては反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等を挙げることができる。反応温度は特に限定されないが、通常、氷冷～100℃である。水素の圧力は通常、常圧～3気圧である。



式中、(d-36) は前記 Z^1 と同意義である。

工程D-20

化合物 (d-34) 中の R^{X1} を脱離させることにより化合物 (d-35) を得る工程である。

R^{X1} の脱離は、 R^{X1} がアミンの保護基として用いられている場合、その脱保護反応にそれぞれ通常使用される反応条件（例えば、T.W.Green and P.G.M.Wuts, “Protective Groups in Organic Chemistry, Second Edition”, John Wiley & Sons(1991), p.309-405、J.H.Cooley and E.J.Evain, Synthesis, 1(1989)等に記載

の条件) と同様の条件で反応を行うことができる。

例えば R^{X1} が *tert*-ブトキシカルボニル基の場合には、有機溶媒中、あるいは水と有機溶媒の混合溶媒中で、塩化水素、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、*p*-トルエンスルホン酸等の適当な酸を作用させることにより行うことができる。

本反応に使用する溶媒は反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、プロパノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等が好ましい。

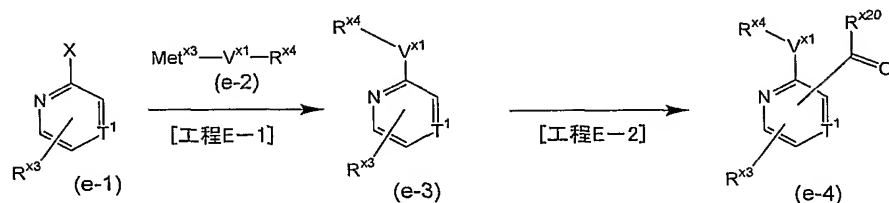
R^{X1} が、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基の場合には有機溶媒中でパラジウム-カーボン等を触媒とする水素雰囲気下での接触還元法によって行うことができる。

本反応に使用する溶媒は反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、プロパノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等が好ましい。

また、 R^{X1} が、ベンジル基の場合には、例えば 1, 2-ジクロロエタン等のハ

ロゲン溶媒中で、1-クロロエチル クロロホルメート、メタノールを順次作用させて行うこともできる。反応温度は特に限定されないが、通常、 -78°C ～溶媒の還流温度であり、好ましくは氷冷～溶媒の還流温度である。

[製造方法 E]



工程 E-1

化合物 (e-1) と化合物 (e-2) との求核置換反応により、化合物 (e-3) を得る工程である。

例えば、C.Z.Ding and A.V.Miller, Tetrahedron Letters, 37, 4447-4450(1996) 等に記載の条件と同様の条件で反応を行うことができる。

化合物 (e-2) は特に限定されないが、好ましくはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム 4-メトキシベンジルオキシド等のナトリウムアルコキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムイソプロポキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、カリウム 4-メトキシベンジルオキシド等のカリウムアルコキシド、ナトリウムチオメトキシド、ナトリウムチオエトキシド、ナトリウムチオイソプロポキシド、ナトリウム *tert*-ブチルチオレート等のナトリウムチオアルコキシドをあげることができる。

反応に使用される溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、プロパノール、*tert*-ブタノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は特に限定されないが、通常、 -78°C ～溶媒の還流温度であり、好ましくは氷冷～溶媒の還流温度である。

工程 E-2

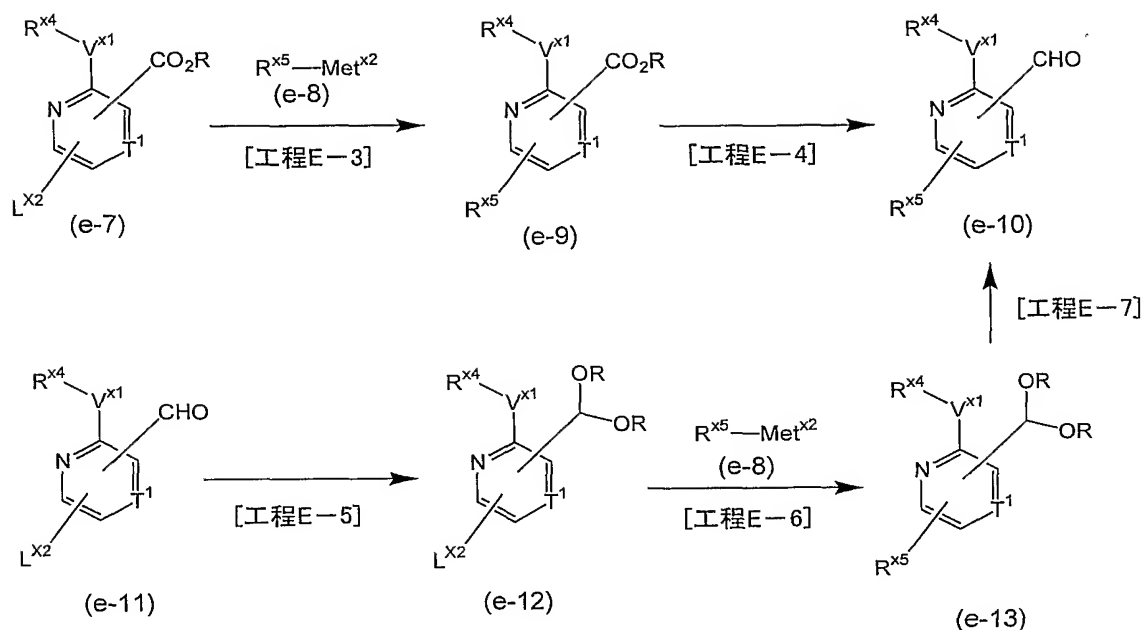
化合物 (e-3) のアシル化反応により、化合物 (e-4) を得る工程である。
化合物 (e-3) と有機金属試薬を反応させアニオン化させた後、カルボン酸酸誘導体を反応させることにより製造することができる。

5 例えば、R.J.Mattson and C.P.Sloan, Journal of Organic Chemistry, 55, 3410(1990)、A.Turck, D.Trohay, L.Mojovic, N.Ple and G.Queguiner, Journal of Organometallic Chemistry, 412,301(1991)等に記載された条件と同様の条件で製造することができる。

10 本反応に用いられる有機金属試薬としては特に限定されないが、好ましくは n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム等のリチウム試薬、リチウムジエチルアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジド等のリチウムアミド、メチルマグネシウムジイソプロピルアミド、n-ブチルマグネシウムジイソプロピルアミド、n-ブチルマグネシウムビス (ジイソプロピルアミド) 等の
15 マグネシウムアミドをあげることができる。

20 カルボン酸酸誘導体は特に限定されないが、好ましくは N, N-ジメチルホルムアミド、N-ホルミルピペリジン、N-ホルミルモルホリン、N-メチル-N-フェニルホルムアミド、ギ酸メチル、ギ酸エチル等のギ酸誘導体、アセチルイミダゾリド、N-メトキシ-N-メチルアセトアミド等の酢酸誘導体をあげることができる。

25 また、本反応を塩基の共存下に行うことにより収率向上等の良好な結果を得ることがある。使用する塩基としては特に限定はされないが、好適には N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン等の塩基があげられる。反応温度は特に限定されないが、通常、-78℃～溶媒の還流温度であり、好ましくは -78℃～室温である。反応に使用される溶媒は、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等があげられる。



工程 E - 3

有機金属触媒存在下、化合物 (e - 7) と有機金属化合物 (e - 8) を反応させ、化合物 (e - 9) を製造する工程である。

- 5 有機金属触媒存在下、ハロゲン化ヘテロアリール化合物等と有機金属化合物のカップリング反応に一般的に用いられる条件と同様の条件で反応を行うことができる。

例えば、有機金属化合物として有機亜鉛試薬を用いる反応として、N.Sato and T.Matsuura, *Journal of the Chemical Society: Perkin Transaction I*, 2345(1996)等の文献を、また有機金属化合物として有機ボロン酸化合物を用いる反応として、N.Miyaura, T.Yanagi, and A.Suzuki, *Synthetic Communications*, **11**, 513(1981)等の文献を挙げる事ができる。

10 本反応に用いられる有機金属触媒としては特に限定されないが、好ましくはテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド、酢酸パラジウム (II)、[1, 3

ービス（ジフェニルホスフィノ）プロパン］ニッケル（I I）等をあげることができる。有機金属触媒の使用量は、原料に対して約0.001～0.1当量である。

有機金属化合物としては特に限定されないが、好ましくはジメチル亜鉛、ジエチル亜鉛等の有機亜鉛試薬、メチルボロン酸等の有機ボロン酸化合物等をあげることができる。有機金属化合物の使用量は、原料に対して1～5当量である。

本反応に用いられる溶媒は、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、好ましくはベンゼン、トルエン、N，N－ジメチルホルムアミド、1－メチル－2－ピロリドン、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル等をあげることができる。反応温度は特に限定されないが、通常、氷冷～溶媒の還流温度であり、好ましくは室温～溶媒の還流温度である。

さらに本反応を塩基の共存下に行うことで収率向上等のより好ましい結果を得ることがある。かかる塩基としては特に限定はされないが、好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基があげられる。

工程E－4

化合物（e－9）を還元反応に付し、化合物（e－10）を得る工程である。エステル化合物からアルデヒド化合物への還元反応に一般的に用いられる条件（例えば、E.Winterfeldt, Synthesis, 617(1975)等に記載の条件）と同様の条件で反応を行うことができる。

反応に使用される還元剤としては水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ビス（2－メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム、水素化ビス（N－メチルピペラジノ）アルミニウム等が好ましい。

反応に使用される溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン等があげられる。

反応温度は特に限定されないが、通常、 -78°C ～室温であり、好ましくは -78°C ～氷冷である。

工程 E-5

化合物 (e-11) をアセタール化反応に付し、化合物 (e-12) を得る工程である。アルデヒド化合物のアセタール化反応に一般的に用いられる条件 (例えば、T.W.Green and P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Second Edition", John Wiley & Sons(1991), p.175-223、E.C.Taylor and C.-S.Chiang, Synthesis, 467(1977)等の文献に記載の条件) と同様の条件で反応を行うことができる。

例えば、メタノール溶液中で塩化水素を作用させたり、ジクロロメタン中でオルトギ酸メチルーモンモリロナイト K-10 を作用させる等の条件下で反応を行うことができる。

工程 E-6

有機金属触媒存在下、化合物 (e-12) および有機金属化合物 (e-8) を反応させ、化合物 (e-13) を製造する工程である。工程 E-3 と同様の反応条件で行うことができる。

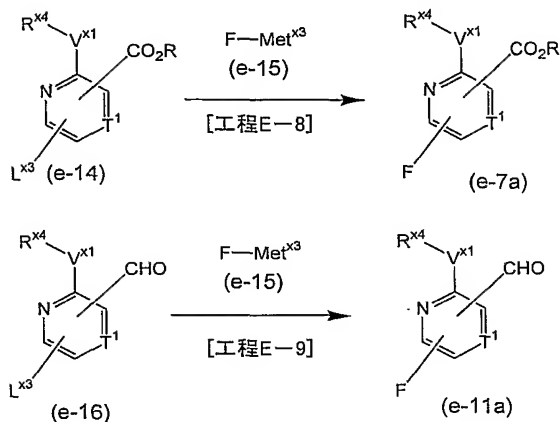
工程 E-7

化合物 (e-13) を加水分解し、化合物 (e-10) を得る工程である。アセタール化合物の加水分解反応に一般的に用いられる条件 (例えば、T.W.Green and P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Second Edition", John Wiley & Sons(1991), p.175-223 等の文献に記載の条件) と同様の条件で反応を行うことができる。

反応は酸存在下で行うが、用いられる酸としては例えば、塩酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、カンファースルホン酸等を挙げることができる。

反応に使用される溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、アセトン、テトラ

ヒドロフラン等の溶媒、あるいは水とメタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン等の混合溶媒を用いることができる。



工程 E - 8

- 5 化合物 (e - 1 4) およびフッ素化合物 (e - 1 5) より化合物 (e - 7 a) を得る工程である。

例えば、Y.Yoshida and Y.Kimura, Chemistry Letters, 1355(1988)、H.Egawa, Y.Furuta, J.Sugiura, S.Uehara, S.Hamamoto and K.Yonezawa, WO 01/60834 等に記載された条件と同様の条件で反応を行うことができる。

- 10 具体的には例えば、化合物 (e - 1 4) の溶液にフッ素化合物 (e - 1 5) を加え、数分から数時間加熱することにより化合物 (e - 7 a) を得ることができる。

本反応に用いられるフッ素化合物は特に限定されないが、フッ化リチウム、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム等をあげることができる。フッ素化合物の使用量は、原料に対して 1 ~ 1 0 当量である。

本反応に用いられる溶媒は、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、好ましくはベンゼン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリドン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、ジメチルスルホキシド等をあげることができる。

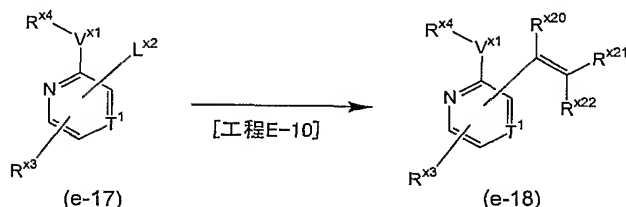
- 20 反応温度は特に限定されないが、通常、氷冷~溶媒の還流温度であり、好まし

くは室温～溶媒の還流温度下である。

さらに本反応を18-クラウン-6等のクラウンエーテルやテトラフェニルホスホニウムブロミド等のホスホニウム塩の共存下に行うことで、収率の向上や反応時間の短縮等のより好ましい結果を得ることがある。

5 工程E-9

化合物(e-16)およびフッ素化合物(e-15)より化合物(e-11a)を得る工程である。工程E-8と同様の反応条件で反応を行うことができる。



工程E-10

10 有機金属触媒存在下、化合物(e-17)およびアルケニル有機金属化合物を反応させ、化合物(e-18)を得る工程である。

有機金属触媒存在下、ハロゲン化ヘテロアリール化合物等とアルケニル有機金属化合物のカップリング反応に一般的に用いられる条件と同様に反応を行うことができる。

15 例えば、アルケニル有機金属化合物として有機スズ試薬を用いる反応として、D. R. McKean, G. Parrinello, A. F. Renaldo and J. K. Stille, *Journal of Organic Chemistry*, **52**, 422(1987)等の文献を、またアルケニル有機金属化合物として有機ボロン酸化合物を用いる反応として、N. Miyaura, T. Yanagi and A. Suzuki, *Synthetic Communications*, **11**, 513(1981)等の文献を、アルケニル有機金属化合物として Grignard 試薬を用いる反応として T. V. Lee, A. J. Leigh and C. B. Chapleo, *Synthesis*, 208(1989)等の文献を挙げることができる。

20 本反応に用いられる有機金属触媒は特に限定されないが、好ましくはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホ

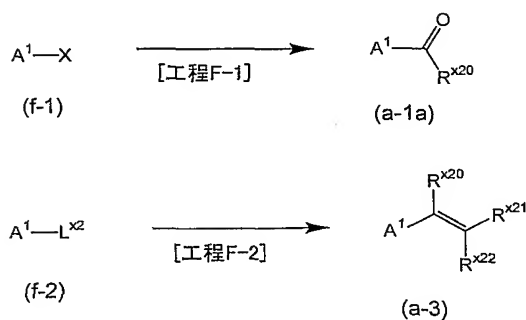
スフィン)パラジウム (I I)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド、酢酸パラジウム (I I)、[1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] ニッケル (I I) 等をあげることができる。

5 有機金属触媒の使用量は、原料に対して約0.001~0.1当量である。

アルケニル有機金属化合物としては特に限定されないが、好ましくは臭化ビニルマグネシウム等のG r i g n a r d試薬、トリブチル (ビニル) スズ等の有機スズ化合物、ビニルボロン酸等の有機ボロン酸化合物等をあげることができる。

10 本反応に用いられる溶媒は、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、好ましくはベンゼン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリドン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル等をあげることができる。

15 反応温度は特に限定されないが、通常、-78℃~溶媒の還流温度であり、好ましくは50℃~150℃である。さらに本反応を塩基の共存下に行うことでより収率向上等の好ましい結果を得ることがある。かかる塩基としては特に限定はされないが、好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基があげられる。



工程F-1

20 原料として化合物 (f-1) を用い前記製造方法Eに記載の方法を用いることにより、化合物 (a-1a) を合成することができる。

工程 F-2

原料として化合物 (f-2) を用い前記製造方法 E に記載の方法を用いることにより、化合物 (a-3) を合成することができる。

5 以上が本発明にかかる前記一般式 (I) で表わされる化合物の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。本発明に係る化合物 (I)

10 がフリー体として得られる場合、前記の化合物 (I) が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。また、本発明に係る化合物 (I) について得られる種々の異性体(例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体等) は、通常の分離手段、例えば再結晶、ジアステロマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー (例えば薄層クロマトグラフ

15 イー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー等) を用いることにより精製し、単離することができる。

前記式 (I) で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、優れたナトリウムチャネル阻害作用を示し、かつ、安全性(循環器系に対する作用、肝薬物代謝酵素に対する阻害作用、酵素誘導等)が高く、医薬としての有用性も

20 高い。

従って、本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を用いることにより、ナトリウムチャネル阻害が治療・予防に有効な疾患、例えば、各種神経痛 (例えば糖尿病性神経痛、H I V 性神経痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、断端痛、脊髄損傷後疼痛、視床痛、脳卒中後疼痛、等)、てんかん、不眠、早漏等の治療剤もしくは予防剤または鎮痛薬といった医薬組成物 (製剤) が得られ

25 る。

また、ナトリウムチャネル阻害が治療・予防に有効な疾患または神経痛を有する患者に対し、薬理学上有効量の本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与することにより、ナトリウムチャネル阻害が治療・予防に有効な疾患または神経痛の治療または予防が可能である。

5 本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

10 これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などが挙げられる。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。

経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。

また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩に pH 調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。

外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アル

コール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。本発明にかかる医薬の投与量は、患者の年齢、性別、体重、症状の程度、疾患の具体的な種類、投与形態・塩の種類等に応じて適宜選ぶことができる。

本発明にかかる医薬の投与量は患者の疾患の種類、症状の程度、年齢、性別、薬剤に対する感受性などにより異なるが、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約0.03-1000mg、好ましくは0.1-500mgを、注射投与で約1-3000 μ g/kg体重、好ましくは約3-1000 μ g/kg体重を、それぞれ1日1回または数回に分けて投与する。

以下に、実施例140、142、143、147、157、179、184、193、233、343、344、347、350、365、373、376、394および415から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物（ここで化合物Xと示す。）を含有する、人への治療または予防などに用いるための製剤処方例を示す。

錠剤 1

1錠当たりの含有量

	化合物X	100mg
	酸化チタン	11.2mg
	タルク	4.0mg
5	マンニトール	106.7mg
	微結晶セルロース	60.0mg
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	20.0mg
	メタクリル酸共重合体（タイプA）	80.0mg
	ステアリン酸マグネシウム	6.0mg
10	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	8.4mg
	着色剤	5.6mg
	精製水	適量

錠剤 2

15		<u>1錠当たりの含有量</u>
	化合物X	25.0mg
	酸化チタン	2.8mg
	タルク	4.0mg
	マンニトール	199.2mg
20	微結晶セルロース	60.0mg
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	20.0mg
	メタクリル酸共重合体（タイプA）	80.0mg
	ステアリン酸マグネシウム	6.0mg
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	8.4mg
25	着色剤	5.6mg
	精製水	適量

錠剤 31 錠当たりの含有量

	化合物 X	2.5mg
5	酸化チタン	0.28mg
	タルク	1.0mg
	マンニトール	54.42mg
	微結晶セルロース	15.0mg
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5.0mg
10	メタクリル酸共重合体（タイプ A）	20.0mg
	ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.6mg
	着色剤	2.4mg
	精製水	適量
15	なお、上記処方剤の製剤は、製剤学的に一般的に用いられている方法によって得ることができる。	

[実施例]

以下に示す製造例、実施例および試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、

20 以下に示す実施例のみならず本明細書にかかる特許請求の範囲に様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更は本明細書にかかる特許請求の範囲に含まれるものである。

製造例 1

3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド

25 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン 2.50 ml をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し 50℃ に冷却した。窒素雰囲気下、n-ブチルリチウム（2.

6 M、n-ヘキサン溶液) 5.25 ml を滴下した。25 分攪拌後氷冷とし 35 分攪拌した。-78°C に冷却し 2-tert-ブトキシピラジン[CAS No. 70090-30-1] 1.89 g のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を滴下した。15 分攪拌後、N、N-ジメチルホルムアミド 1.25 ml を滴下した。

5 10 分後反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 1.00 g (収率 45%) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.68 (9H, s), 8.28 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.33 (1H, s).

製造例 2

3-(tert-ブチルチオ)ピラジン-2-カルボキサルデヒド

製造例 1 と同様の方法で 2-(tert-ブチルチオ)ピラジン 3.22 g から、標記化合物 1.49 g (収率 40%) を得た。

15 1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.65 (9H, s), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.14 (1H, s).

製造例 3

3-tert-ブトキシキノキサリン-2-カルボキサルデヒド

製造例 1 と同様の方法で 2-tert-ブトキシキノキサリン 4.00 g から、標記化合物 0.84 g (収率 18%) を得た。

20 1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.78 (9H, s), 7.61 (1H, ddd, J = 8.4, 7.2, 1.6 Hz), 7.77 (1H, ddd, J = 8.4, 7.2, 1.6 Hz), 7.84 (1H, ddd, J = 8.4, 1.6, 0.8 Hz), 8.15 (1H, ddd, J = 8.4, 1.6, 0.8 Hz), 10.48 (1H, s).

製造例 4

2-tert-ブトキシ-6-クロロピラジン

25 2,6-ジクロロピラジン 3.00 g をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、

カリウム *tert*-ブトキシド 2.26 g を加え、室温で 5.5 時間撹拌した。反応液を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加え NH シリカゲルとシリカゲルで濾過した。溶媒を減圧留去し、標記化合物 3.38 g (収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.60 (9H, s), 7.99 (1H, s), 8.06 (1H, s).

5 製造例 5

2-(*tert*-ブチルチオ)ピラジン

2-クロロピラジン 2.305 g をテトラヒドロフラン 60 ml に溶解し、撹拌下ナトリウム *tert*-ブチルチオレート 2.76 g を加え、3 時間加熱還流した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチルを加え NH シリカゲルとシリカゲルで濾過した。溶媒を減圧留去し、標記化合物 3.217 g (収率 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.54 (9H, s), 8.28 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.44 (1H, dd, $J = 2.8, 1.6$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

15 製造例 6

2-*tert*-ブトキシキノキサリン

製造例 4 と同様の方法で 2-クロロキノキサリン 5.00 g から、標記化合物 5.99 g (収率 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.71 (9H, s), 7.53 (1H, ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.6$ Hz), 7.64 (1H, ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.6$ Hz), 7.80 (1H, ddd, $J = 8.4, 1.6, 0.4$ Hz), 7.97 (1H, ddd, $J = 8.4, 1.6, 0.4$ Hz), 8.34 (1H, s).

製造例 7

2-*tert*-ブトキシ-4-クロロピリミジンおよび 4-*tert*-ブトキシ-2-クロロピリミジン

2, 4-ジクロロピリミジン 2.00 g を *tert*-ブタノール 30 ml に溶解し、撹拌下カリウム *tert*-ブトキシド 1.58 g を加え、室温で終夜撹拌し

た。反応液を氷にあげ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗
 浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲル
 カラムクロマトグラフィー（溶媒；*n*-ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、2-
 t e r t -ブトキシ-4-クロロピリミジン0.40 g（収率16%）、4-t e
 5 r t -ブトキシ-2-クロロピリミジン1.28 g（収率50%）を得た。

2-t e r t -ブトキシ-4-クロロピリミジン

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.63 (9H, s), 6.91 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.34
 (1H, d, J = 1.6 Hz).

4-t e r t -ブトキシ-2-クロロピリミジン

10 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.62 (9H, s), 6.53 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.22
 (1H, d, J = 1.6 Hz).

製造例 8

2-t e r t -ブトキシ-6-ビニルピラジン

2-t e r t -ブトキシ-6-クロロピラジン5.25 gをN, N-ジメチルホ
 15 ルムアミド80mlに溶解し、トリブチル（ビニル）スズ9.66 g、ジクロロ
 ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）0.97 gを加え窒素雰
 気下80℃で8時間30分撹拌した。反応液に飽和食塩水と酢酸エチルを加え、
 不溶物を濾別した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグ
 20 ネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
 フィー（溶媒；*n*-ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、標記化合物4.24 g（収
 率85%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.63 (9H, s), 5.50 (1H, dd, J = 10.8, 1.6 Hz),
 6.31 (1H, dd, J = 17.2, 1.6 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 17.2, 10.8 Hz), 7.95 (1H, s),
 7.96 (1H, s).

25 製造例 9

4-t e r t -ブトキシ-2-ビニルピリミジン

製造例 8 と同様の方法で 4-tert-ブトキシ-2-クロロピリミジン 3.0 g から、標記化合物 2.26 g (収率 79%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.64 (9H, s), 5.66 (1H, dd, J = 10.4, 1.6 Hz), 6.46 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.51 (1H, dd, J = 15.2, 1.6 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 15.2, 10.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 6.0 Hz).

製造例 10

2-tert-ブトキシ-4-ビニルピリミジン

製造例 8 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-4-クロロピリミジン 2.64 g から、標記化合物 2.04 g (収率 81%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.65 (9H, s), 5.64 (1H, dd, J = 10.4, 1.6 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 17.2, 1.6 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 17.2, 10.4 Hz), 8.12 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.42 (1H, d, J = 5.2 Hz).

製造例 11

1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(2-フルオロフェニル)エタノール

マグネシウム 1.84 g をジエチルエーテル 20 ml に懸濁し、触媒量のヨウ素を加え、攪拌下 2-フルオロベンジルクロリド 9.97 g のジエチルエーテル溶液 (70 ml) の一部を滴下して加熱し、反応を開始させた。残りの溶液を還流が維持するような速度で滴下した。10 分後氷冷とし、1-ベンジル-4-ピペリジンカルボキサリデヒド [CAS No. 22065-85-6] 15.4 g のジエチルエーテル溶液 (70 ml) を滴下し、さらに 20 分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を N₂H シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 13.4 g (収率 62%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.40-1.75 (4H, m), 1.82-1.90 (1H, m),

1.90-2.00 (2H, m), 2.57-2.65 (2H, m), 2.90-3.02 (3H, m), 3.50 (2H, s), 3.62-3.68 (1H, m), 7.03 (1H, ddd, J = 9.6, 8.0, 1.2 Hz), 7.08 (1H, td, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.18-7.34 (7H, m).

製造例 1 2

5 2- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -1- (2-フルオロフェニル) エタノール

1-ブロモ-2-フルオロベンゼン 1. 64 ml をテトラヒドロフラン 30 ml に溶解し、-78℃に冷却した。攪拌下 n-ブチルリチウム (2. 6 M、n-ヘキサン溶液) 5. 31 ml を滴下し、1時間後、1-ベンジル-4-ピペリジン
 10 アセトアルデヒド [CAS No. 120014-32-6] 2. 50 g のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) を加えさらに1時間攪拌した。反応液に水を加え室温まで昇温し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標
 15 記化合物 2. 15 g (収率 60%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.25-1.38 (2H, m), 1.41-1.52 (1H, m), 1.56-1.81 (4H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 3.47 (2H, s), 5.10 (1H, dd, J = 8.4, 4.8 Hz), 7.01 (1H, ddd, J = 10.4, 8.0, 1.2 Hz), 7.14 (1H, dt, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.20-7.32 (6H, m), 7.45 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz).

20 製造例 1 3

2- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -1- (2-メトキシフェニル) エタノール

2-ブロモアニソール 2. 04 g をテトラヒドロフラン 22 ml に溶解し、攪拌下-60℃以下で n-ブチルリチウム (2. 66 M、n-ヘキサン溶液) 3. 6
 25 ml を滴下し、30分後に1-ベンジルピペリジン-4-アセトアルデヒド 1. 58 g のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を加えさらに30分間攪拌した。飽

和塩化アンモニウム水溶液を加え室温まで昇温し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、標記化合物1.63g（収率69%）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.22-1.38 (2H, m), 1.45-1.65 (2H, m), 1.67-1.75 (1H, m), 1.75-1.84 (2H, m), 1.91-1.99 (2H, m), 2.83-2.91 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.94-5.01 (1H, m), 6.87 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 6.95 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.21-7.33 (7H, m).

製造例 14

10 2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-1-(3-クロロ-2-チエニル)エタノール

ジイソプロピルアミン1.3mlをテトラヒドロフラン20mlに溶解し、撹拌下-30℃以下でn-ブチルリチウム（2.66M、n-ヘキサン溶液）3.5mlを滴下した。氷冷で30分間撹拌した後、3-クロロチオフェン0.86mlを滴下した。30分間撹拌した後に1-ベンジル-4-ピペリジンアセトアルデヒド1.68gのテトラヒドロフラン溶液（5ml）を加えさらに1時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、標記化合物1.53g（収率59%）を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.26-1.54 (3H, m), 1.56-1.88 (4H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.83-2.91 (2H, m), 3.49 (2H, s), 5.19 (1H, dd, $J = 8.4, 5.6$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.21-7.34 (6H, m).

製造例 15

25 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(2-フルオロフェニル)エタノン

オキザリルクロリド 7.5 ml をジクロロメタン 130 ml に溶解し、 -78°C に冷却し攪拌下ジメチルスルホキシド 6.1 ml のジクロロメタン溶液 (20 ml) を滴下した。20 分攪拌後、1- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2- (2-フルオロフェニル) エタノール 13.4 g のジクロロメタン溶液 (40 ml) を滴下した。30 分攪拌後トリエチルアミン 24 ml を加え、室温まで昇温した。反応液に水を加え、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサネ-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 9.64 g (収率 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.68-1.80 (2H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.40-2.49 (1H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.77 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.04 (1H, ddd, $J = 9.6, 7.8, 1.2$ Hz), 7.09 (1H, td, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.16 (1H, td, $J = 7.8, 2.0$ Hz), 7.21-7.34 (6H, m).

製造例 16

1- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2- (2-メトキシフェニル) エタノン

o-アニスアルデヒド 1.34 g をメタノール 10 ml に溶解し、p-トルエンスルホニルヒドラジド 1.83 g を加え室温で 2 時間攪拌した後、カリウムメトキシド 725 mg および 1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサルデヒド 1.

00 g のメタノール溶液 (3 ml) を加えて遮光し、 55°C で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; トルエン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 249 mg (収率 16%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.67-1.86 (4H, m), 1.94-2.03 (2H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.87-2.94 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.71 (2H, s), 3.77 (3H, s),

6.85 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.91 (1H, td, J = 7.4, 1.2 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.4, 2.0 Hz), 7.16-7.33 (6H, m).

製造例 17

1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) エタノン

製造例 16 と同様の方法で 3 - フルオロベンズアルデヒド 3.0 g および 1 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボキサルデヒド 2.45 g から、標記化合物 283 mg (収率 8%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.65-1.84 (4H, m), 1.94-2.03 (2H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 2.86-2.94 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.73 (2H, s), 6.87-6.98 (3H, m), 7.22-7.35 (6H, m).

製造例 18

1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - (3 - メチルフェニル) エタノン

製造例 16 と同様の方法で m-トルアルデヒド 1.18 g および 1 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボキサルデヒド 1.00 g から、標記化合物 241 mg (収率 16%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.63-1.82 (4H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.37-2.46 (1H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.69 (2H, s), 6.94-7.00 (2H, m), 7.04-7.08 (1H, m), 7.17-7.34 (6H, m).

製造例 19

1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - クロロフェニル) エタノン

製造例 16 と同様の方法で 2 - クロロベンズアルデヒド 1.0 g および 1 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボキサルデヒド 789 mg から、標記化合物 252 mg (収率 20%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.71-1.82 (2H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.42-2.52 (1H, m), 2.89-2.96 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.89 (2H, s), 7.08-7.20 (9H, m).

製造例 20

5 1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) エタノン

製造例 16 と同様の方法で 2, 5 - ジフルオロベンズアルデヒド 1.40 g および 1 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボキサルデヒド 1.00 g から、標記化合物 215 mg (収率 13%) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.68-1.80 (2H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 1.98-2.07 (2H, m), 2.40-2.49 (1H, m), 2.89-2.96 (2H, m), 3.51 (2H, s), 3.75 (2H, d, $J = 1.2 \text{ Hz}$), 6.85-7.03 (3H, m), 7.22-7.34 (5H, m).

製造例 21

15 1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) エタノン

製造例 16 と同様の方法で 2, 6 - ジフルオロベンズアルデヒド 1.40 g および 1 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボキサルデヒド 1.00 g から、標記化合物 65 mg (収率 4%) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.72-1.84 (2H, m), 1.85-1.94 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.42-2.53 (1H, m), 2.89-2.97 (2H, m), 3.51 (2H, s), 3.81 (2H, s), 6.84-6.92 (2H, m), 7.16-7.34 (6H, m).

製造例 22

25 1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - メチルフェニル) エタノン

製造例 16 と同様の方法で α -トルアルデヒド 3.0 g および 1 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボキサルデヒド 2.54 g から、標記化合物 998 mg (収率 2

6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.68-1.83 (4H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.38-2.48 (1H, m), 2.87-2.94 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.75 (2H, s), 7.04-7.10 (1H, m), 7.12-7.18 (3H, m), 7.22-7.34 (5H, m).

5 製造例 23

2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-1-(2-クロロフェニル)エタノール

1-ブロモ-2-クロロベンゼン 1.75 ml をテトラヒドロフラン 30 ml に溶解し、 -78°C に冷却した。攪拌下 n -ブチルリチウム (2.6M、 n -ヘキサン溶液) 5.31 ml を滴下し、1時間後、1-ベンジルピペリジン-4-アセトアルデヒド 2.50 g のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) を加えさらに1時間攪拌した。反応液に水を加え室温まで昇温し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-1-(2-クロロフェニル)エタノールを得た。

オキザリルクロリド 1.30 ml をジクロロメタン 30 ml に溶解し、 -78°C に冷却し攪拌下ジメチルスルホキシド 1.22 ml のジクロロメタン溶液 (5 ml) を滴下した。3分攪拌後、2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-1-(2-クロロフェニル)エタノールのジクロロメタン溶液 (10 ml) を滴下した。30分攪拌後トリエチルアミン 8.01 ml を加え、室温まで昇温し3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n -ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 1.78 g (収率 47%、2工程) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.29-1.41 (2H, m), 1.69-1.76 (2H, m), 1.92-2.04 (3H, m), 2.83-2.89 (4H, m), 3.48 (2H, s), 7.21-7.42 (9H, m).

製造例 2 4

2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - チエニル)
エタノン

製造例 1 5 と同様の方法で 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - チエニル) エタノール 7 5 8 m g から標記化合物 6 8 2 m g (収率 9 0 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.32-1.44 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.94-2.08 (3H, m), 2.84-2.90 (2H, m), 2.93 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.49 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.21-7.33 (5H, m), 7.52 (1H, d, J = 5.2 Hz).

製造例 2 5

2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 1 - (2 - フルオロフェニル) エ
タノン

製造例 1 5 と同様の方法で 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 1 - (2 - フルオロフェニル) エタノール 2 . 7 7 g から標記化合物 2 . 3 1 g (収率 8 4 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.29-1.41 (2H, m), 1.68-1.76 (2H, m), 1.92-2.04 (3H, m), 2.83-2.92 (4H, m), 3.49 (2H, s), 7.12 (1H, ddd, J = 9.6, 8.0, 1.2 Hz), 7.19-7.32 (6H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 7.81 (1H, dt, J = 7.2, 2.0 Hz):

製造例 2 6

1 - [1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (2
- フルオロフェニル) エタノン

マグネシウム 3 3 4 m g をジエチルエーテル 3 m l に懸濁し、触媒量のヨウ素を加え攪拌下 2 - フルオロベンジルクロリド 1 . 8 9 g の一部を滴下して加熱し、反応を開始させた。ジエチルエーテル 1 0 m l を加え、還流を維持するように残りの 2 - フルオロベンジルクロリドを滴下した。1 5 分攪拌後、得られた反応液の約 6 m l を氷冷下 N - メトキシ - N - メチル - 1 - (t e r t - ブトキシカル

ボニル) - 3 - ピペリジンカルボキサミド [CAS No. 189442-78-2] 1.78 g のジエチルエーテル溶液 (20 ml) に滴下し、さらに 30 分
 5 攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。
 有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去
 した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸
 エチル) で精製し、標記化合物 564 mg (収率 27%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.40-1.67 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.68-1.80
 (1H, m), 1.96-2.07 (1H, m), 2.60-2.87 (2H, m), 2.99 (1H, dd, $J = 13.4, 10.2$ Hz),
 3.75-4.25 (4H, m), 7.02-7.19 (3H, m), 7.22-7.32 (1H, m).

製造例 27

1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - フルオロ - 3 - チエニ
 ル) エタノン

1 - ベンジル - 4 - [2 - (2 - フルオロ - 3 - チエニル) アセチル] - 1, 2,
 3, 6 - テトラヒドロピリジン 292 mg をエタノール 10 ml に溶解し、20%
 15 水酸化パラジウム - カーボン (含水晶) 0.1 g を加え、水素雰囲気下 (1 気圧)、
 室温で 1 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧留去した。残渣をシリカゲ
 ルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標
 記化合物 239 mg (収率 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.65-1.86 (4H, m), 1.96-2.05 (2H, m),
 20 2.37-2.46 (1H, m), 2.87-2.94 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.64 (2H, d, $J = 0.8$ Hz),
 6.60-6.62 (2H, m), 7.22-7.34 (5H, m).

製造例 28

1 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) エタノン

2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 1 - (2 - メトキシフェニル) エ
 25 タノール 1.63 g をジメチルスルホキシド 5 ml に溶解し、トリエチルアミン
 4.2 ml を加え、三酸化硫黄 - ピリジン錯体 2.39 g のジメチルスルホキシ

ド溶液 (15 ml) を滴下し、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(2-メトキシフェニル) エタノン 1.38 g を得た。これを1, 2-ジクロロエタン 12 ml に溶解し、氷冷攪拌下1-クロロエチル クロロホルメート 0.55 ml を加え1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣にメタノール 10 ml を加えさらに30分間加熱還流した。溶媒を減圧留去した。残渣に1N水酸化ナトリウム溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標記化合物 750 mg (収率 64%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.15-1.27 (2H, m), 1.68-1.80 (2H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.59-2.68 (2H, m), 2.89 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.02-3.08 (2H, m), 3.90 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.00 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.45 (1H, ddd, J = 8.6, 7.6, 1.8 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.6, 1.8 Hz).

製造例 29

2-(2-フルオロフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル) エタノン塩酸塩
1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(2-フルオロフェニル) エタノン 1.27 g を1, 2-ジクロロエタン 8 ml に溶解し、氷冷攪拌下1-クロロエチル クロロホルメート 0.53 ml を加え1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣にメタノール 8 ml を加えさらに40分間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加え析出物を濾取し、標記化合物 970 mg (収率 92%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.63-1.76 (2H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 2.82-2.96 (3H, m), 3.23-3.31 (2H, m), 3.95 (2H, s), 7.12-7.19 (2H, m), 7.23-7.35 (2H, m), 8.94 (2H, br s).

製造例 30

2-(2-メチルフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル)エタノン塩酸塩

製造例 29 と同様の方法で 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(2-メチルフェニル)エタノン 998 mg から標記化合物 680 mg (収率 82%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.60-1.72 (2H, m), 1.97-2.05 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.81-2.97 (3H, m), 3.24-3.31 (2H, m), 3.91 (2H, s), 7.08-7.17 (4H, m).

製造例 31

1-(2-フルオロフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)エタノン塩酸塩

製造例 29 と同様の方法で 2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-1-(2-フルオロフェニル)エタノン 3.71 g から標記化合物 2.09 g (収率 68%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.68-1.82 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.24-2.38 (1H, m), 2.86-3.02 (4H, m), 3.46-3.54 (2H, m), 7.15 (1H, ddd, J = 11.2, 8.4, 1.2 Hz), 7.24 (1H, dt, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.51-7.57 (1H, m), 7.84 (1H, dt, J = 7.6, 2.0 Hz), 9.39 (1H, br s), 9.67 (1H, br s).

製造例 32

1-(2-クロロフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)エタノン塩酸塩

製造例 29 と同様の方法で 2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-1-(2-クロロフェニル)エタノン 1.78 g から、標記化合物 1.15 g (収率 78%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.69-1.83 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.30 (1H, m), 2.86-3.00 (4H, m), 3.46-3.54 (2H, m), 7.31-7.44 (4H, m), 9.38 (1H, br s), 9.63 (1H, br s).

製造例 33

1 - (3-クロロ-2-チエニル) - 2 - (ピペリジン-4-イル) エタノン塩
酸塩

製造例 29 と同様の方法で 2 - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 1 - (3-クロロ-2-チエニル) エタノン 682 mg から標記化合物 520 mg (収率 91%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.70-1.84 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.24-2.36 (1H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.03 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.46-3.54 (2H, m), 7.04 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 5.2 Hz).

製造例 34

2 - (2-フルオロ-3-チエニル) - 1 - (ピペリジン-4-イル) エタノン
塩酸塩

製造例 29 と同様の方法で 1 - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 2 - (2-フルオロ-3-チエニル) エタノン 239 mg から、標記化合物 173 mg (収率 88%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.61-1.73 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.79-2.96 (3H, m), 3.22-3.30 (2H, m), 3.82 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J = 6.0, 4.0 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 6.0, 4.0 Hz), 8.74 (1H, br s), 9.03 (1H, br s).

製造例 35

1-ベンジル-4-[2-(2-フルオロ-3-チエニル) アセチル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ
ピリジン

製造例 15 と同様の方法で 1 - (1-ベンジル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) - 2 - (2-フルオロ-3-チエニル) エタノール 384 mg から標記化合物 292 mg (収率 77%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 2.37-2.43 (2H, m), 2.60 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.19-3.23 (2H, m), 3.62 (2H, s), 3.85 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J = 6.0, 4.0 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 6.0, 3.6 Hz), 6.88-6.92 (1H, m), 7.24-7.35 (5H, m).

製造例 3 6

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(2-フルオロフェニル)エチニル]-4-ヒドロキシピペリジン

四臭化炭素 12.6 g をジクロロメタン 80 ml に溶解し、0℃に冷却した。トリフェニルホスフィン 20 g を少量づつ加え、1時間攪拌した。2-フルオロベンズアルデヒド 2.4 g のジクロロメタン溶液 (70 ml) を滴下し、さらに、0℃で4時間攪拌した。室温で終夜攪拌した後、ヘキサンを加えて、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製した。得られた 1, 1-ジブromo-2-(2-フルオロフェニル)エテン 3.7 g をテトラヒドロフラン 30 ml に溶解し、-78℃に冷却した。n-ブチルリチウム (1.6 M, n-ヘキサン溶液) 18 ml を滴下した。-78℃で1時間攪拌した後、室温で1時間攪拌した。得られた反応液を、-78℃に冷却した tert-ブチル 4-オキソ-1-ピペリジんカルボキシレート 2.6 g のテトラヒドロフラン溶液 (100 ml) に滴下した。徐々に室温まで昇温しながら4時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 1.4 g (収率 23%、2工程) を得た。
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.47 (9H, s), 1.76-1.83 (2H, m), 1.99-2.05 (2H, m), 3.27-3.35 (2H, m), 3.81-3.90 (2H, m), 7.05-7.12 (2H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.39-7.44 (1H, m).

製造例 3 7

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-4-[(2-メチルフェニル)エチニル]ピペリジン

実施例 3 6 と同様の方法で 2-メチルベンズアルデヒド 2.29 g から標記化合物 3.99 g (収率 79%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.47 (9H, s), 1.77-1.84 (2H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.27-3.35 (2H, m), 3.81-3.95 (2H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.19-7.26 (2H, m), 7.38-7.41 (1H, m).

製造例 38

5 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-シアノ-4-(メタンスルホニルオキシメチル) ピペリジン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-シアノ-4-(ヒドロキシメチル) ピペリジン 537 mg をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.4 ml を加え、0℃に冷却した。塩化メタンスルホニル 0.2 ml を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し標記化合物 799 mg (収率 100%) を得た。

15 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.46 (9H, s), 1.95-2.05 (2H, m), 1.50-1.57 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.13 (3H, s), 4.13-4.30 (2H, m), 4.19 (2H, s).

製造例 39

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-4-(メタンスルホニルオキシメチル) ピペリジン

20 実施例 38 と同様の方法で 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル) ピペリジン 103 mg から、標記化合物 150 mg (収率 100%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.46 (9H, s), 1.48-1.94 (4H, m), 3.09-3.18 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.95-4.05 (2H, m), 4.20 (2H, d, J=20.0 Hz).

製造例 40

25 7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メタンスルホニルオキシ-7-アザスピロ[3.5]ノナン

7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ヒドロキシ-7-アザスピロ[3.

5] ノナン 106 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、塩化メタンスルホニル 0.04 ml、トリエチルアミン 0.07 ml を加え室温で終夜攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、
5 標記化合物 148 mg (収率 100%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.45 (9H, s), 1.52-1.63 (4H, m), 2.08 (1H, dd, J = 10.4, 7.2 Hz), 2.09 (1H, dd, J = 10.4, 7.2 Hz), 2.41 (1H, dd, J=10.4, 7.2 Hz), 2.43 (1H, dd, J = 10.4, 7.2 Hz), 2.99 (3H, s), 3.29-3.30 (4H, m), 5.03 (1H, quintet, J = 7.2 Hz).

10 製造例 4 1

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-シアノ-4-(2-メチルフェノキシメチル) ピペリジン

2-メチルフェノール 230 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、水素化ナトリウム (70%油中懸濁) 43 mg を加え、80℃で30分攪拌した。1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-シアノ-4-(メタンスルホニルオキシメチル) ピペリジン 224 mg を加えて、100℃で8時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 水酸化ナトリウム溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物 273 mg (収率 100%) を得た。

20 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.48 (9H, s), 1.65 (2H, td, J=13.2, 4.4 Hz), 2.07-2.12 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.01-3.19 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.15-4.28 (2H, m), 6.74-6.77 (1H, m), 6.92 (1H, td, J=7.6, 1.2 Hz), 7.09-7.19 (2H, m).

製造例 4 2

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-シアノ-4-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジン

25 実施例 4 1 と同様の方法で 2-フルオロフェノール 83 mg および 1-(tert-

t-ブトキシカルボニル)-4-シアノ-4-(メタンスルホニルオキシメチル)ピペリジン 212 mg から、標記化合物 239 mg (収率 100%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.48 (9H, s), 1.67 (2H, td, J=13.4, 4.4 Hz), 2.08 (2H, d, J=12.0 Hz), 3.00-3.20 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.10-4.30 (2H, m), 6.96-7.03 (2H, m), 7.04-7.13 (2H, m).

製造例 4 3

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン

実施例 4 1 と同様の方法で 2-フルオロフェノール 162 mg および 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-4-(メタンスルホニルオキシメチル)ピペリジン 150 mg から、標記化合物 158 mg (収率 100%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.47 (9H, s), 1.50-2.02 (6H, m), 3.04-3.20 (2H, m), 4.03 (2H, d, J=17.2 Hz), 6.83-7.11 (4H, m).

製造例 4 4

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシー-4-(2-メチルフェノキシメチル)ピペリジン

6-(tert-ブトキシカルボニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン 120 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、2-メチルフェノール 67 mg および炭酸カリウム 86 mg を加え、150℃で5時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 156 mg (収率 86%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.47 (9H, s), 1.60-1.68 (2H, m), 1.74-1.78 (2H, m), 2.25 (3H, s), 3.23 (2H, t, J=11.6 Hz), 3.81 (2H, s), 3.92 (2H, br s), 6.78-6.81 (1H, m), 6.89 (1H, td, J=7.6, 1.2 Hz), 7.14-7.18 (2H, m).

製造例 4 5

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-フルオロフェノキシメチル)-4-ヒドロキシピペリジン

製造例 4 4 と同様の方法で 6-(tert-ブトキシカルボニル)-1-オキサ-6-アザスピロ [2. 5] オクタン 302 mg および 2-フルオロフェノール 175 mg から、標記化合物 489 mg (収率 100%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.46 (9H, s), 1.62 (2H, td, J=17.6, 4.4 Hz), 1.75-1.80 (2H, m), 3.18-3.30 (2H, m), 3.86 (2H, s), 3.86-3.99 (2H, m), 6.82-6.96 (2H, m), 6.98-7.12 (2H, m).

製造例 4 6

7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-フルオロフェノキシ)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン

2-フルオロフェノール 148 mg をジメチルホルムアミド 10 mg に溶解し、水素化ナトリウム (70%油中懸濁) 53 mg を加え、80℃で30分撹拌した後、7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メタンスルホニルオキシ-7-アザスピロ [3. 5] ノナン 148 mg のN、N-ジメチルホルムアミド溶液 (7 ml) を加え、80℃で二晩撹拌した。室温まで放冷した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物 163 mg (収率 100%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.45 (9H, s), 1.53-1.62 (4H, m), 1.99-2.05 (1H, m), 2.02 (1H, dd, J=10.8, 6.4 Hz), 2.39-2.44 (2H, m), 3.31-3.33 (2H, m), 3.36-3.39 (2H, m), 4.72 (1H, quintet, J = 6.7 Hz), 6.79 (1H, td, J = 8.4, 1.6Hz), 6.88 (1H, tdd, J = 8.0, 4.8, 1.8 Hz), 6.99-7.05 (1H, m), 7.07 (1H, ddd, J = 11.4, 8.0, 1.6 Hz).

製造例 4 7

a n t i - (E) - 3 - ベンジル - 9 - [2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル]
- 3 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン

テトラヒドロフラン 30 ml を - 7 8 °C に冷却し、n - ブチルリチウム (2 . 6 M、n - ヘキサン溶液) 4 . 4 5 ml を加え、攪拌下 1 - ブロモ - 2 - フルオロ
 5 ベンゼン 1 . 4 5 ml を滴下した。15 分後、(a n t i - 3 - ベンジル - 3 - ア
 ザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナ - 9 - イル) アセトアルデヒド 2 . 4 0 g のテト
 ラヒドロフラン溶液 (1 0 ml) を滴下した。1 時間後、反応液に水を加え酢酸
 エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウ
 ムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。

10 これをトルエン 5 0 ml に溶解し、p - トルエンスルホン酸 1 水和物 4 . 2 3 g
 を加え、2 時間加熱還流した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチル
 で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾
 燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 ;
 n - ヘキサン - 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 2 . 6 1 g (収率 8 8 %) を
 15 得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.49-1.62(3H,m), 1.81-1.86(2H,m),
 1.87-2.00(2H,m), 2.30-2.36(2H,m), 2.38-2.43(1H,m), 2.67-2.81(1H,m),
 2.98-3.03(2H,m), 3.42(2H,s), 6.56-6.66(2H,m), 6.99-7.36(8H,m),
 7.48(1H,dt,J=7.6,2.0Hz).

製造例 4 8

a n t i - (E) - 9 - [2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル] - 3 - アザビ
シクロ [3 . 3 . 1] ノナン塩酸塩

製造例 2 9 と同様の方法で a n t i - (E) - 3 - ベンジル - 9 - [2 - (2 -
 フルオロフェニル) ビニル] - 3 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン 2 . 6 1
 25 g から標記化合物 1 . 1 2 g (収率 5 1 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.60-1.84 (3H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 2.14

(2H, br s), 2.23-2.38 (1H, m), 2.64 (1H, br d, $J = 6.0$ Hz), 3.31-3.42 (2H, m), 3.53-3.61 (2H, m), 6.48 (1H, dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.05 (1H, ddd, $J = 10.8, 8.0, 1.2$ Hz), 7.11 (1H, dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.19-7.25 (1H, m), 7.45 (1H, dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 8.56 (1H, br s), 10.14 (1H, br s).

5 製造例 49

4- [2- (3-フルオロ-2-チエニル) エチル] ピペリジン

3-フルオロチオフェン-2-メタノール 365 mg をトルエン 5 ml に溶解し、氷冷撹拌下塩化チオニル 0.27 ml を加え 1 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣にトルエン 5 ml を加え、トリフェニルホスフィン 647 mg を加え、終夜加熱還流した。酢酸エチルを加え、不溶物を濾取した。これを N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml に溶解しカリウム *tert*-ブトキシド 154 mg を加え、氷冷撹拌下 1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサルデヒド 270 mg の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (1 ml) を加え 1 時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し 1-ベンジル-4- [2- (3-フルオロ-2-チエニル) ビニル] ピペリジンを得た。これをメタノール 5 ml に溶解し、10% パラジウム-カーボン (含水晶) 320 mg およびギ酸アンモニウム 332 mg を加え、50℃で 1.5 時間加熱撹拌した。不溶物を濾別後、濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を 1, 2-ジクロロエタン 3 ml に溶解し、氷冷撹拌下 1-クロロエチル クロロホルメート 0.12 ml を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣にメタノール 3 ml を加えさらに 30 分間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、1 N 水酸化ナトリウム溶液を加え、酢酸エチル

で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；メタノール-酢酸エチル）で精製し、標記化合物150mg（収率29%）を得た。
1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.07-1.18 (2H, m), 1.35-1.47 (1H, m),
5 1.52-1.66 (2H, m), 1.67-1.76 (2H, m), 2.53-2.62 (2H, m), 2.74 (2H, td, J = 7.8, 0.8 Hz), 3.03-3.10 (2H, m), 6.73 (1H, dd, J = 5.4, 1.0 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 5.4, 4.0 Hz).

製造例 50

3-ブロモチオフェン-2-カルボキサルデヒド ジメチルアセタール

10 3-ブロモチオフェン-2-カルボキサルデヒド5.97gをジクロロメタン90mlに溶解し、攪拌下モンモリロナイトK-10 8.0gおよびオルトギ酸トリメチル20mlの混合物を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濾過後、溶媒を減圧留去し、標記化合物7.21g（収率97%）を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 3.39 (6H, s), 5.62 (1H, s), 6.97 (1H, d, J =
15 5.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 5.4 Hz).

製造例 51

3-フルオロチオフェン-2-カルボキサルデヒド

3-ブロモチオフェン-2-カルボキサルデヒド ジメチルアセタール5.54g
をジエチルエーテル120mlに溶解し-78℃に冷却した。攪拌下-67℃以下で
20 n-ブチルリチウム（2.66M、n-ヘキサン溶液）9.3mlを滴下した。30分後N-フルオロベンゼンスルホンイミド8.10gのテトラヒドロフラン溶液（20ml）を滴下し、室温まで昇温した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をアセトン10mlに溶解し、5N塩酸10mlを加え
25 室温で20分間攪拌した。反応液に5N水酸化ナトリウム溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで

乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、標記化合物 1.86 g（収率 61%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 6.91 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.65 (1H, ddd, J = 5.4, 4.2, 1.2 Hz), 10.04 (1H, d, J = 1.2 Hz).

製造例 5 2

3-フルオロチオフエン-2-メタノール

3-フルオロチオフエン-2-カルボキサルデヒド 1.86 g をメタノール 30 ml に溶解し、氷冷攪拌下水素化ホウ素ナトリウム 541 mg を加え 30 分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、標記化合物 1.60 g（収率 85%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.75 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.78 (2H, d, J = 5.2 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 5.4, 0.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 5.4, 4.0 Hz).

製造例 5 3

2-フルオロチオフエン-3-カルボキサルデヒド

N, N, N'-トリメチルエチレンジアミン 2.55 ml をジエチルエーテル 60 ml に溶解し、-78℃に冷却した。攪拌下-60℃以下でn-ブチルリチウム（2.6M、n-ヘキサン溶液）7.58 ml を滴下した。20 分後、3-チオフエンカルボキサルデヒド 2.00 g のジエチルエーテル溶液（5 ml）を-60℃以下で滴下した。15 分攪拌後、n-ブチルリチウム（2.6M、n-ヘキサン溶液）7.58 ml を-60℃以下で滴下した。10 分後、室温とし、2 時間攪拌した。反応液を-78℃に冷却し、N-フルオロベンゼンスルホンイミド 6.21 g のテトラヒドロフラン溶液（20 ml）を-60℃以下で滴下した。滴下後、反応液を室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽

出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；*n*-ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、標記化合物 138 mg（収率 6 %）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 6.66-6.71 (1H, m), 7.08-7.13 (1H, m), 9.97 (1H, s).

製造例 5 4

3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-[1, 2, 5]チアジアゾール

4-tert-ブトキシメチル-3-ヒドロキシ-[1, 2, 5]チアジアゾール 1.00 g をジクロロメタン 6 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 6 ml を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に *n*-ヘキサンを加え減圧留去した。残渣に *n*-ヘキサンを加え濾取し、標記化合物 523 mg（収率 75 %）を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 4.48 (2H, s).

製造例 5 5

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[2-(ジメチルアミノ)フェノキシメチル]ピペリジン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-アミノフェノキシメチル)ピペリジン 400 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、37%ホルマリン 0.33 ml、酢酸 0.08 ml、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 827 mg を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に 37%ホルマリン 0.33 ml、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 827 mg を加え更に室温で終夜攪拌した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、NHシリカゲルで濾過した。溶媒を減圧留去し、標記化合物 447 mg（収率 100 %）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.24-1.36 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.84-1.92

(2H, m), 2.03-2.15 (1H, m), 2.50-2.84 (8H, m), 3.85 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.08-4.26 (2H, m), 6.80-6.96 (4H, m).

製造例 5 6

2-クロロ-6-メトキシピラジン

2, 6-ジクロロピラジン 7.99 g をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、室温攪拌下、28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 11.3 ml を滴下し終夜攪拌した。反応液に水を加え、*n*-ヘキサンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標記化合物 6.96 g (収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.98 (3H, s), 8.12 (1H, d, $J = 0.4$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 0.4$ Hz).

製造例 5 7

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[2-(3-メチルチオウレイド)フェノキシメチル]ピペリジン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-アミノフェノキシメチル)ピペリジン 400 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、メチルイソチオシアネート 124 mg を加え、3.5 時間加熱還流した。反応液を NH シリカゲルで濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; *n*-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 537 mg (収率 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.16-1.28 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.79-1.87 (2H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 2.70-2.82 (2H, m), 3.15 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.82 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.10-4.24 (2H, m), 6.09-6.16 (1H, m), 6.94-7.02 (2H, m), 7.20-7.34 (2H, m), 7.47 (1H, br s).

製造例 5 8

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[2-(3-メチルウレイド)フ

エノキシメチル] ピペリジン

1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- (2-アミノフェノキシメチル) ピペリジン 400 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、メチルイソシアネート 458 mg を加え、室温で終夜撹拌した。反応液にアンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、NHシリカゲルで濾過した。溶媒を減圧留去し、標記化合物 469 mg (収率 99%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.22-1.35 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.76-1.84 (2H, m), 1.93-2.05 (1H, m), 2.68-2.81 (2H, m), 2.86 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.86 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.10-4.24 (2H, m), 4.66-4.75 (1H, m), 6.62 (1H, br s), 6.84 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 6.92-7.02 (2H, m), 7.90 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz).

製造例 59

4-フルオロチオフェン-3-カルボキサルデヒド

4-ブロモチオフェン-3-カルボキサルデヒド ジメチルアセタール 18.38 g をジエチルエーテル 400 ml に溶解し、-78℃に冷却した。撹拌下 -65℃以下でn-ブチルリチウム (2.6 M、n-ヘキサン溶液) 32.81 ml を滴下した。40分後N-フルオロベンゼンスルホンイミド 26.94 g のテトラヒドロフラン溶液 (100 ml) を滴下し、滴下後、徐々に0℃まで昇温した。0℃で45分撹拌した後、反応液に氷水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧留去した。残渣をアセトン 50 ml に溶解し、5 N塩酸 50 ml を加え室温で1.5時間放置した。反応液に5 N水酸化ナトリウム溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 6.02 g (収率 63%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 6.82 (1H, dd, J = 4.0, 1.2 Hz), 8.01 (1H, t, J

= 4.0 Hz), 9.88 (1H, s).

製造例 60

4-tert-ブトキシメチル-3-ヒドロキシ-[1, 2, 5]チアジアゾール

- 5 2-アミノ-3-(tert-ブトキシ)プロピオンアミド 8.17 g をジクロロメタン 150 ml に溶解し、トリエチルアミン 16.37 ml を加え、-78℃ に冷却し、攪拌下 -50℃ 以下で塩化チオニル 4.10 ml を滴下した。30 分攪拌後、室温に昇温し、終夜攪拌した。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルで濾過した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 1.98 g (収率 21%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.35 (9H, s), 4.83 (2H, s), 9.22 (1H, br s).

製造例 61

- 15 2-(4-フルオロ-3-チエニル)-1-(4-ピリジル)エタノン
[(フェニルアミノ)-(4-ピリジルメチル)]ホスホン酸 ジフェニル エステル [CAS No. 3360-72-3] 19.6 g をテトラヒドロフラン-2-プロパノール (4:1) 115 ml に溶解し、4-フルオロチオフェン-3-カルボキサルデヒド 6.02 g、無水炭酸セシウム 19.61 g を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に 5 N 塩酸 90 ml を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液に 5 N 水酸化ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製した。得られた固体を n-ヘキサンで洗浄し、標記化合物 3.66 g (収率 36%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 4.21 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.09

(1H, t, J = 3.6 Hz), 7.76-7.80 (2H, m), 8.80-8.86 (2H, m).

製造例 6 2

1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - (2-フルオロベンジルチオ) ピペリジン

5 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 -メルカプトピペリジン 1. 70 g
をエタノール 8 ml - 2 N水酸化ナトリウム 8 ml に溶解し、2-フルオロベン
ジルブロミド 1. 05 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢
酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾
燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 ;
10 n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 1. 72 g (収率 68%) を
得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.38-1.58 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.86-1.95
(2H, m), 2.68-2.77 (1H, m), 2.83-2.94 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.85-4.00 (2H, m),
7.02 (1H, ddd, J = 9.6, 8.0, 1.2 Hz), 7.09 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.19-7.26 (1H,
15 m), 7.34 (1H, td, J = 8.0, 2.0 Hz).

製造例 6 3

1 - [1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] - 2 - (2-フルオロフェニル) プロパノン

水素化ナトリウム (70%油中懸濁) 207 mg をN, N-ジメチルホルムアミ
ド 4 ml に懸濁し、1 - [1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-
4-イル] - 2 - (2-フルオロフェニル) エタノン 1. 51 g のN, N-ジメ
チルホルムアミド溶液 (6 ml) を加え、室温で30分間攪拌後、ヨウ化メチル
0. 32 ml を加えさらに30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで
抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒
25 を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 ; n-ヘキ
サン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 1. 16 g (収率 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.37 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.40-1.60 (3H, m), 1.43 (9H, s), 1.77-1.86 (1H, m), 2.48-2.76 (3H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 4.26 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.06 (1H, ddd, $J = 9.6, 7.6, 1.2$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.16 (1H, td, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 7.21-7.27 (1H, m).

5 製造例 6 4

c i s - 1 - ベンジル - 3 - (2 - フルオロフェノキシメチル) - 4 - ヒドロキシピペリジン

10 c i s - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 3 - (p - トルエンシルホニルオキシメチル) ピペリジン 1 . 4 9 g を N , N - ジメチルホルムアミド 8 m l に溶解し、
2 - フルオロフェノール 0 . 7 1 m l 、無水炭酸カリウム 1 . 2 2 g を加え、1
0 0 ° C で 5 0 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層
を 5 N 水酸化ナトリウム溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシ
ウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (溶媒 ; n - ヘキサン - 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 4 0 2 m g (収
15 率 3 2 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.74-1.89 (2H, m), 2.28-2.36 (1H, m), 2.45-2.60 (4H, m), 3.51 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.55 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.06-4.25 (3H, m), 6.85-6.92 (1H, m), 6.96 (1H, dt, $J = 8.4, 1.6$ Hz), 7.00-7.08 (2H, m), 7.20-7.33 (5H, m).

20 製造例 6 5

t r a n s - 1 - ベンジル - 3 - (2 - フルオロフェノキシメチル) - 4 - ヒドロキシピペリジン

製造例 6 4 と同様の方法で t r a n s - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 3 -
(p - トルエンシルホニルオキシメチル) ピペリジン 0 . 6 5 g および 2 - フル
25 オロフェノール 0 . 3 1 m l から標記化合物 3 2 6 m g (収率 6 1 %) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.62-1.74 (1H, m), 1.92-2.21 (4H, m),

2.84-2.91 (1H, m), 2.93-2.99 (1H, m), 3.50 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.54 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.64 (1H, dt, J = 10.0, 4.8 Hz), 4.05 (1H, dd, J = 6.0, 9.6 Hz), 4.11 (1H, dd, J = 5.6, 9.6 Hz), 6.85-6.98 (2H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 7.21-7.34 (5H, m).

製造例 6 6

5 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチル-4-(2-メチルフェノキシメチル)ピペリジン

2-メチルフェノール 541 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、水素化ナトリウム (70%油中懸濁) 171 mg、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチル-4-(メタンシルホニルオキシメチル)ピペリジン 1.00 g、ヨウ化テトラ n-ブチルアンモニウム (触媒量) を加え、120℃で終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 816 mg (収率 78%) を得た。

15 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.14 (3H, s), 1.40-1.48 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.69 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.21 (2H, ddd, J = 13.6, 10.0, 3.6 Hz), 3.61-3.74 (2H, m), 3.67 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.84 (1H, dt, J = 7.6, 0.8 Hz), 7.10-7.17 (2H, m).

製造例 6 7

20 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-クロロフェノキシメチル)-4-メチルピペリジン

製造例 6 6 と同様の方法で 2-クロロフェノール 0.40 ml および 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチル-4-(メタンシルホニルオキシメチル)ピペリジン 1.00 g から標記化合物 810 mg (収率 72%) を得た。

25 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.16 (3H, s), 1.43-1.51 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.61-1.69 (2H, m), 3.22 (2H, ddd, J = 13.6, 9.6, 3.6 Hz), 3.66-3.76 (2H, m), 3.72

(2H, s), 6.85-6.90 (1H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.32-7.36 (1H, m).

製造例 6 8

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-メトキシフェノキシメチル)-4-メチルピペリジン

- 5 製造例 6 6 と同様の方法で 2-メトキシフェノール 0.55 ml および 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチル-4-(メタンシルホニルオキシメチル)ピペリジン 1.00 g から標記化合物 293 mg (収率 27%) を得た。
- 1H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.14 (3H, s), 1.40-1.48 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.61-1.69 (2H, m), 3.21 (2H, ddd, J = 13.6, 10.0, 3.6 Hz), 3.62-3.72 (2H, m), 3.71 (2H, s), 3.83 (3H, s), 6.86-6.91 (4H, m).
- 10

製造例 6 9

2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-3-(2-フルオロフェニル)プロピオニトリル および 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-2-(2-フルオロベンジル)-3-(2-フルオロフェニル)プロピオニトリル

15

- ジイソプロピルアミン 1.3 ml をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、-78℃に冷却した。-40℃以下にて n-ブチルリチウム (1.5 M、n-ヘキサン溶液) 5.8 ml を滴下し、40 分間攪拌した。1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-アセトニトリル 1.49 g のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を -60℃以下にて滴下し、1 時間攪拌後、2-フルオロベンジルブロミド 1.2 ml を加え、室温まで昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-3-(2-フルオロフェニル)プロピオニトリル 1.21 g (収率 55%) および 2-[1-(tert-
- 20
- 25

ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] - 2 - (2-フルオロベンジル) - 3 - (2-フルオロフェニル) プロピオニトリル 1.02 g (収率 35%) を得た。

2 - [1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] - 3 - (2-フルオロフェニル) プロピオニトリル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.39-1.53 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.65-1.78 (2H, m), 1.88-1.96 (1H, m), 2.62-2.90 (4H, m), 3.04 (1H, dd, J = 13.2, 5.6 Hz), 4.10-4.30 (2H, m), 7.02-7.15 (2H, m), 7.23-7.30 (2H, m).

2 - [1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] - 2 - (2-フルオロベンジル) - 3 - (2-フルオロフェニル) プロピオニトリル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.40-1.69 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.97-2.05 (2H, m), 2.55-2.67 (2H, m), 2.81 (2H, d, J = 14.0 Hz), 3.04 (2H, d, J = 14.0 Hz), 4.15-4.32 (2H, m), 7.06 (2H, ddd, J = 9.6, 7.6, 1.2 Hz), 7.13 (2H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.36 (2H, td, J = 7.6, 1.6 Hz).

製造例 70

1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - [2 - (メトキシカルボニル) フェノキシメチル] ピペリジン

1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - (メタンスルホンオキシメチル) ピペリジン 300 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml に溶解し、メチルサリチレート 0.16 ml、無水炭酸カリウム 180 mg、ヨウ化テトラ n-ブチルアンモニウム (触媒量) を加え、100℃で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 226 mg (収率 65%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.25-1.37 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.83-1.90

(2H, m), 1.97-2.09 (1H, m), 2.68-2.84 (2H, m), 3.84-3.93 (5H, m), 4.08-4.26 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.97 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.41-7.47 (1H, m), 7.79 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz).

製造例 7 1

- 5 4-(2-アセチルフェノキシメチル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン

製造例 7 0 と同様の方法で 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メタンスルホニルオキシメチル)ピペリジン 300 mg および 2-ヒドロキシアセトフェノン 0.14 ml から標記化合物 220 mg (収率 66%) を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3); \delta$ (ppm) 1.26-1.39 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.80-1.88 (2H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.68-2.84 (2H, m), 3.92 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.06-4.28 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.97-7.02 (1H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 7.70-7.74 (1H, m).

製造例 7 2

- 15 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-カルバモイルフェノキシメチル)ピペリジン

製造例 7 0 と同様の方法で 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メタンスルホニルオキシメチル)ピペリジン 200 mg および サリチルアミド 112 mg から標記化合物 165 mg (収率 73%) を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3); \delta$ (ppm) 1.24-1.38 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.78-1.86 (2H, m), 1.99-2.12 (1H, m), 2.68-2.84 (2H, m), 4.00 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.02-4.30 (2H, m), 5.87 (1H, br s), 6.97 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.05-7.12 (1H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.66 (1H, br s), 8.20 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz).

製造例 7 3

- 25 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-ニトロフェノキシメチル)ピペリジン

製造例 70 と同様の方法で 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メタンスルホニルオキシメチル) ピペリジン 200 mg および 2-ニトロフェノール 114 mg から標記化合物 191 mg (収率 84%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.22-1.34 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.81-1.90 (2H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 2.66-2.84 (2H, m), 3.93 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.06-4.28 (2H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz).

製造例 74

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[2-(アセチルアミノ)フェノキシメチル] ピペリジン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-アミノフェノキシメチル) ピペリジン 400 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、無水酢酸 0.15 ml、トリエチルアミン 0.24 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液をシリカゲルと NH シリカゲルで濾過した。溶媒を減圧留去し、標記化合物 459 mg (収率 100%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.24-1.36 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.77-1.84 (2H, m), 1.97-2.09 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.68-2.84 (2H, m), 3.89 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.08-4.26 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.93-7.05 (2H, m), 7.67 (1H, br s), 8.34 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz).

製造例 75

2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-1-(ピペリジン-4-イル) エタノン塩酸塩

製造例 29 と同様の方法で 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル) エタノン 159 mg から標記化合物 86 mg (収率 64%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.56-1.69 (2H, m), 1.92-2.01 (2H, m),

2.75-2.93 (3H, m), 3.15 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 3.20-3.35 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.45 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 6.74 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz).

製造例 7 6

5 2- [2- (メチルチオ) フェニル] -1- (ピペリジン-4-イル) エタノン
塩酸塩

製造例 2 9 と同様の方法で 1- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2- [2- (メチルチオ) フェニル] エタノン 7 6 8 m g から標記化合物 6 6 0 m g (収率 1 0 0 %) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6)$; δ (ppm) 1.63-1.76 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.82-2.96 (3H, m), 3.22-3.31 (2H, m), 3.95 (2H, s), 7.10-7.17 (2H, m), 7.23-7.32 (2H, m), 8.56-8.70 (1H, m), 8.86-9.02 (1H, m).

製造例 7 7

15 1- (ピペリジン-4-イル) -2- [2- (トリフルオロメチル) フェニル]
エタノン塩酸塩

1- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] エタノン 1. 3 0 g を 1, 2-ジクロロエタン 1 0 m l に溶解し、室温攪拌下 1-クロロエチル クロロホルメート 0. 5 8 m l を加え 1 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣にメタノール 1 0 m l を加えさらに 3 0 分間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル-*n*-ヘキサンを加え析出物を濾取し、標記化合物 9 1 6 m g (収率 8 3 %) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6)$; δ (ppm) 1.61-1.73 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.83-2.98 (3H, m), 3.24-3.36 (2H, m), 4.12 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.47 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.50-8.68 (1H, m), 8.84-8.98 (1H, m).

製造例 7 8

1 - (ピペリジン-4-イル) - 2 - [2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル]
エタノン塩酸塩

製造例 29 と同様の方法で 1 - (1 - ベンジルピペリジン-4-イル) - 2 - [2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エタノン 1.12 g から標記化合物 750 mg (収率 78%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.61-1.73 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.82-2.98 (3H, m), 3.24-3.34 (2H, m), 3.99 (2H, s), 7.30-7.43 (4H, m).

製造例 79

2 - (2-エトキシフェニル) - 1 - (ピペリジン-4-イル) エタノン塩酸塩

製造例 29 と同様の方法で 1 - (1 - ベンジルピペリジン-4-イル) - 2 - (2-エトキシフェニル) エタノン 581 mg から標記化合物 339 mg (収率 69%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.26 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.62-1.74 (2H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 2.77-2.97 (3H, m), 3.22-3.30 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.96 (2H, q, J = 6.8 Hz), 6.86 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.20 (1H, ddd, J = 9.2, 8.0, 1.6 Hz), 8.58 (1H, br s), 8.86 (1H, br s).

製造例 80

1 - (ピペリジン-4-イル) - 2 - (2-n-プロポキシフェニル) エタノン
塩酸塩

製造例 29 と同様の方法で 1 - (1 - ベンジルピペリジン-4-イル) - 2 - (2-n-プロポキシフェニル) エタノン 799 mg から標記化合物 390 mg (収率 58%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.60-1.72 (4H, m), 1.92-2.01 (2H, m), 2.75-2.96 (3H, m), 3.32-3.30 (2H, m), 3.76 (2H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.86 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz),

7.10 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.20 (1H, ddd, J = 9.2, 7.6, 1.6 Hz), 8.56 (1H, br s), 8.85 (1H, br s).

製造例 8 1

2 - (1 - ナフチル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エタノン塩酸塩

5 製造例 2 9 と同様の方法で 1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - (1 - ナフチル) エタノン 1.00 g から標記化合物 425 mg (収率 46%) を得た。

1H-NMR(400MHz,DMSO-d6); δ (ppm) 1.65-1.77 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.85-3.02 (3H, m), 3.23-3.32 (2H, m), 4.37 (2H, s), 7.37 (1H, d, J = 6.4 Hz),
10 7.42-7.53 (3H, m), 7.76-7.81 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.89-7.94 (1H, m), 8.67 (1H, br s), 8.96 (1H, br s).

製造例 8 2

2 - (2 - ビフェニル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エタノン塩酸塩

15 製造例 2 9 と同様の方法で 1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - ビフェニル) エタノン 1.45 g から標記化合物 642 mg (収率 52%) を得た。

1H-NMR(400MHz,DMSO-d6); δ (ppm) 1.38-1.51 (2H, m), 1.66-1.76 (2H, m), 2.53-2.62 (1H, m), 2.74-2.85 (2H, m), 3.11-3.20 (2H, m), 3.84 (2H, s), 7.14-7.24 (4H, m), 7.29-7.43 (5H, m), 8.37 (1H, br s), 8.71 (1H, br s).

20 製造例 8 3

2 - (2 - ブロモフェニル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エタノン塩酸塩

製造例 2 9 と同様の方法で 1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - ブロモフェニル) エタノン 1.63 g から標記化合物 942 mg (収率 68%) を得た。

25 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6); δ (ppm) 1.65-1.77 (2H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.84-2.98 (3H, m), 3.23-3.32 (2H, m), 4.04 (2H, s), 7.20 (1H, td, J = 7.6, 2.0 Hz),

7.27-7.36 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 8.64 (1H, br s), 8.94 (1H, br s).

製造例 8 4

t r a n s - 2 - (2 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) - 1 - (3 - メ チ ル ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル) エ タ ノ ン 塩 酸 塩

5 製造例 2 9 と同様の方法で t r a n s - 1 - (1 - ベ ン ジ ル - 3 - メ チ ル ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル) - 2 - (2 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) エ タ ノ ン 0 . 6 9 g から標記化合物 4 9 6 m g (収率 8 7 %) を得た。

1H-NMR(400MHz,DMSO-d6); δ (ppm) 0.81 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.51-1.64 (1H, m), 1.97-2.12 (2H, m), 2.52-2.68 (2H, m), 2.79-2.91 (1H, m), 3.15-3.22 (1H, m),
10 3.28-3.40 (1H, m), 3.86 (1H, d, J = 18.0 Hz), 4.03 (1H, d, J = 18.0 Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.24-7.35 (2H, m), 8.64-8.84 (1H, m), 8.95-9.12 (1H, m).

製造例 8 5

3 , 3 - ジ メ ト キ シ - 4 - [2 - (2 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) エ チ ル] ピ ペ リ ジ ン 塩 酸 塩

15 製造例 2 9 と同様の方法で 1 - ベ ン ジ ル - 3 - メ ト キ シ - 4 - [2 - (2 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) エ チ ル] - 1 , 2 , 5 , 6 - テ ト ラ ヒ ド ロ ピ リ ジ ン 1 . 2 6 g から標記化合物 1 . 0 1 g (収率 8 6 %) を得た。

1H-NMR(400MHz,DMSO-d6); δ (ppm) 1.58-1.97 (5H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 2.66-2.76 (1H, m), 2.78-2.86 (1H, m), 2.94-3.02 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.17-3.24 (1H, m), 7.09-7.17 (2H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.34 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 8.36-8.52 (1H, m), 9.30-9.43 (1H, m).

製造例 8 6

2 - [2 - フ ル オ ロ - 6 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル] - 1 - (ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル) エ タ ノ ン

25 1 - (1 - ベ ン ジ ル ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル) - 2 - [2 - フ ル オ ロ - 6 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル] エ タ ノ ン 1 3 6 m g を 1 , 2 - ジ ク ロ ロ エ タ ン 3 m

1 に溶解し、1-クロロエチル クロロホルメート 0.06 ml を加え室温で 5 分攪拌後、45 分加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣にメタノール 10 ml を加えさらに 30 分間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣にアンモニア水を加えジクロロメタンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル-メタノール）で精製し、標記化合物 45 mg（収率 43%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.56-1.67 (2H, m), 1.87-1.94 (2H, m), 2.58-2.72 (3H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 3.99 (2H, s), 7.25 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.33-7.40 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.0 Hz).

製造例 87

2-(3-メチル-2-チエニル)-1-(ピペリジン-4-イル)エタノン塩酸塩

製造例 29 と同様の方法で 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(3-メチル-2-チエニル)エタノン 858 mg から標記化合物 624 mg（収率 89%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.59-1.71 (2H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.79-2.95 (3H, m), 3.19-3.30 (2H, m), 4.02 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.27 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.61 (1H, br s), 8.90 (1H, br s).

製造例 88

2-(4-フルオロ-3-チエニル)-1-(ピペリジン-4-イル)エタノン塩酸塩

製造例 29 と同様の方法で 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(4-フルオロ-3-チエニル)エタノン 1.26 g から標記化合物 977 mg（収率 93%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.61-1.73 (2H, m), 1.97-2.05 (2H, m), 2.79-2.96 (3H, m), 3.22-3.30 (2H, m), 3.85 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.31

(1H, t J = 3.6 Hz), 8.73 (1H, br s), 9.01 (1H, br s).

製造例 89

5-クロロ-3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド ジメチルアセタール

5 製造例 50 と同様の方法で 5-クロロ-3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド

3.01 g から標記化合物 3.34 g (収率 88%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.44 (6H, s), 4.03 (3H, s), 5.63 (1H, s), 8.17 (1H, s).

10 製造例 90

4-ブロモチオフェン-3-カルボキサルデヒド ジメチルアセタール

製造例 50 と同様の方法で 4-ブロモチオフェン-3-カルボキサルデヒド

14.78 g から標記化合物 18.38 g (収率 100%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.34 (6H, s), 5.41 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 3.6, 0.8 Hz).

15

製造例 91

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-2-[2-(3-ピリジル)フェニル]エタノン

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-2-(2-
20 -ブロモフェニル)エタノン 575 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、2-(3-ピリジル)-1, 3, 2-ジオキサボリナン 489 mg、
テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 173 mg、無水炭酸セシウム 1.47 g を加え窒素雰囲気下 100℃ で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、標記化合物 379

25

mg (収率 66%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.32-1.47 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.55-1.66 (2H, m), 2.33 (1H, dt, J = 11.2, 3.6 Hz), 2.60-2.74 (2H, m), 3.73 (2H, s), 3.92-4.12 (2H, m), 7.16-7.41 (5H, m), 7.53-7.58 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz).

製造例 9 2

2-(3-メチルー2-チエニル)-1-(4-ピリジル)エタノン

製造例 6 1 と同様の方法で [(フェニルアミノ)-(4-ピリジルメチル)] ホスホン酸 ジフェニル エステル 4.16 g および 3-メチルー2-チオフェンカルボキサルデヒド 1.19 ml から標記化合物 1.69 g (収率 78%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 2.18 (3H, s), 4.37 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.14 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.74-7.78 (2H, m), 8.78-8.84 (2H, m).

製造例 9 3

メチル 3-メトキシ-6-メチルピラジン-2-カルボキシレート

メチル 6-ブロモ-3-メトキシピラジン-2-カルボキシレート 300 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、[1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン] ジクロロニッケル (II) 32 mg を加え、窒素雰囲気、ジメチル亜鉛のトルエン溶液 (2.0 M) 0.73 ml を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニア水溶液、炭酸ナトリウム水溶液を順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 161 mg (収率 73%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 2.54 (3H, d, J = 0.4 Hz), 3.98 (3H, s), 4.03 (3H, s), 8.13 (1H, d, J = 0.4 Hz).

製造例 9 4

N-メトキシ-N-メチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フル
オロピペリジン-4-カルボキサミド

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボ
ン酸 2. 19 g をジクロロメタン 30 ml に溶解し、1、1'-カルボニルジイ
ミダゾール 2. 16 g を加え、室温で 1.5 時間撹拌した。N-メチル-O-メ
チルヒドロキシルアミン塩酸塩 1. 30 g を加え、室温で終夜撹拌した。反応液
に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸ナトリウム水溶液、水、飽和
食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）
で精製し、標記化合物 2. 33 g（収率 90%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.46 (9H, s), 1.93-2.14 (4H, m), 3.04-3.18
(2H, m), 3.23 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.86-4.08 (2H, m).

製造例 95

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[2-(メタンスルホニルアミノ)
フェノキシメチル]ピペリジン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-アミノフェノキシメチル)
ピペリジン 400 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、トリエチルアミ
ン 0. 24 ml、塩化メタンスルホン 0. 12 ml を加え、室温で終夜撹拌し
た。反応液にトリエチルアミン 0. 24 ml、塩化メタンスルホン 0. 12 m
l を加え、更に室温で 2 時間撹拌した。反応液をシリカゲルと NH シリカゲルで
濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶
媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、標記化合物 447 mg（収率 90%）
を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.24-1.32 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.78-1.85
(2H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 2.70-2.83 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.87 (2H, d, J = 6.8
Hz), 4.10-4.26 (2H, m), 6.74 (1H, br s), 6.90 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 6.95-7.03

(1H, m), 7.10-7.15 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz).

製造例 9 6

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-2-(2-
-ブロモフェニル)エタノン

5 2-(2-ブロモフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル)エタノン塩酸塩 5
25 mg を 1 N 水酸化ナトリウム溶液 8 ml に溶解し、ジ-tert-ブチルー
ジカーボネート 431 mg のテトラヒドロフラン溶液 (8 ml) を加え、室温で
3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和
食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を
10 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精
製し、標記化合物 675 mg (収率 94%) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.45 (9H, s), 1.56-1.67 (2H, m), 1.82-1.92
(2H, m), 2.60-2.68 (1H, m), 2.73-2.85 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.03-4.18 (2H, m),
7.13 (1H, dt, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.27 (1H, dt, J = 8.0,
15 1.2 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz).

製造例 9 7

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-2-[2-
-(メチルチオ)フェニル]エタノン

製造例 9 6 と同様の方法で 1-(ピペリジン-4-イル)-2-[2-(メチル
20 チオ)フェニル]エタノン塩酸塩 250 mg から標記化合物 244 mg (収率 8
0%) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.45 (9H, s), 1.55-1.66 (2H, m), 1.82-1.91
(2H, m), 2.43 (3H, s), 2.59-2.68 (1H, m), 2.72-2.82 (2H, m), 3.89 (2H, s),
4.02-4.16 (2H, m), 7.08-7.16 (2H, m), 7.24-7.29 (2H, m).

製造例 9 8

5-tert-ブトキシ-3-クロロピラジン-2-カルボキサルデヒド

製造例 1 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-クロロピラジン 1.20 g から、標記化合物 146 mg (収率 10%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.66 (9H, s), 8.14 (1H, s), 10.22 (1H, s).

製造例 99

5 6-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド

AD-mix-β 7.20 g を 50% 含水 tert-ブタノール 60 ml に加え、2-tert-ブトキシ-6-ビニルピラジン 1.00 g の tert-ブタノール溶液 (5 ml) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム 8.40 g を加え室温で 1 時間撹拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をメタノール 40 ml に溶解し、氷冷撹拌下、過ヨウ素酸ナトリウム 2.35 g の水溶液 (20 ml) を加え、室温で 40 分撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 954 mg (収率 96%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.66 (9H, s), 8.27 (1H, s), 8.63 (1H, s), 9.99 (1H, s).

製造例 100

20 3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-カルボキサルデヒド

5-クロロ-3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド ジメチルアセタール 3.34 g をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、[1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] ジクロロニックル (II) 400 mg を加え、窒素雰囲気、ジメチル亜鉛 (2.0 M、トルエン溶液) 9.17 ml を滴下し、室温で 2 時間撹拌後、50℃で 1.5 時間撹拌した。反応液を氷冷し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウ

ムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をアセトン 16 ml に溶解し、5 N 塩酸 4 ml を加え室温で 15 分放置した。反応液に炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、標記化合物 1.43 g（収率 61%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.57 (3H, s), 4.10 (3H, s), 8.21 (1H, s), 10.22 (1H, s).

製造例 101

5-クロロ-3-メトキシピラジニン-2-カルボキサルデヒド

2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン 11.4 ml をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、 -30°C に冷却した。窒素雰囲気下、n-ブチルリチウム（2.6 M、n-ヘキサン溶液）24.1 ml を滴下した。15 分攪拌後氷冷とし 10 分攪拌した。 -78°C に冷却し 2-クロロ-6-メトキシピラジン 6.96 g のテトラヒドロフラン溶液（10 ml）を -70°C 以下で滴下した。30 分攪拌後、N, N-ジメチルホルムアミド 6 ml を -65°C 以下で滴下した。10 分後反応液にトルエン 50 ml を -60°C 以下で加え、2 分後に水 2 ml を含有するテトラヒドロフラン溶液（5 ml）を -65°C 以下で加えた。5 分後、50% 含水酢酸 60 ml を一度に加え、15 分後水 100 ml を加え、室温に昇温した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、1 N 水酸化ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、標記化合物 6.38 g（収率 77%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.14 (3H, s), 8.33 (1H, s), 10.20 (1H, s).

製造例 102

4-ブロモチオフェン-3-カルボキサルデヒド

3, 4-ジブロモチオフェン 25. 2 g をジエチルエーテル 300 ml に溶解し、
 -78℃に冷却した。攪拌下-60℃以下でn-ブチルリチウム(2.6M、n-
 ヘキサン溶液) 44.1 ml を滴下した。1時間後-60℃以下でN,N-ジ
 メチルホルムアミド 9.66 ml を滴下した。45分後反応液に水を加え室温と
 し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マ
 グネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
 ラフィー(溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、標記化合物 14.78
 g (収率 74%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.36 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.15 (1H, d J = 3.6
 Hz), 9.34 (1H, s).

製造例 103

3-メトキシ-6-メチルピラジン-2-カルボキサルデヒド

メチル 3-メトキシ-6-メチルピラジン-2-カルボキシレート 300 mg
 をトルエン 5 ml -ジクロロメタン 5 ml に溶解し、-78℃に冷却した。水素
 化ジイソブチルアルミニウム(1.5M、トルエン溶液) 1.21 ml を滴下し、
 1時間攪拌した。反応液に1N塩酸 10 ml を滴下し、酢酸エチルで抽出した。
 有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無
 水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムク
 ロマトグラフィー(溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、標記化合物 1
 18 mg (収率 47%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.58 (3H, s), 4.09 (3H, s), 8.20 (1H, s),
 10.24 (1H, s).

製造例 104

6-フルオロ-3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド

メチル 6-フルオロ-3-メトキシピラジン-2-カルボキシレート 447 mg
 をジクロロメタン 8 ml に溶解し、-78℃に冷却した。水素化ジイソブチル

アルミニウム (1.5 M、トルエン溶液) 1.76 ml を滴下し、30 分撹拌した。反応液に 1 N 塩酸 10 ml を滴下し、水を加え、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物
5 245 mg (収率 65%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 4.13 (3H, s), 8.23 (1H, d, J = 8.0 Hz), 10.16 (1H, s).

製造例 105

3-tert-ブトキシ-5-フルオロピラジン-2-カルボキサルデヒド

2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン 11.4 ml をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、30℃に冷却した。窒素雰囲気下、n-ブチルリチウム (2.6 M、n-ヘキサン溶液) 24.1 ml を滴下した。5 分撹拌後氷冷とし 20 分撹拌した。-78℃に冷却し 2-tert-ブトキシ-6-クロロピラジン 9.00 g のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) を -70℃以下で滴下した。30 分撹拌後、N, N-ジメチルホルムアミド 6 ml を -65℃以下で滴下した。10 分後反応液にトルエン 50 ml を -60℃以下で加え、2 分後に水 2 ml を含有するテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を -65℃以下で加えた。5 分後、50%含水酢酸 60 ml を一度に加え、5 分後水 100 ml を加え、室温に昇温した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水、1 N 水酸化ナトリウム溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗 3-tert-ブトキシ-5-クロロピラジン-2-カルボキサルデヒド 9.39 g を得た。

粗 3-tert-ブトキシ-5-クロロピラジン-2-カルボキサルデヒド 5.86 g をアセトニトリル 55 ml に溶解し、フッ化カリウム 4.77 g、テトラフェニルホスホニウム ブロミド 1.13 g、18-クラウン-6 0.71 g を加え、4 時間加熱還流した。反応液にジエチルエーテルを加え、不溶物を濾別

し濾液を減圧留去した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物を濾別し濾液を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；トルエン-酢酸エチル）で精製し、標記化合物 183 mg（収率 3%）を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.64 (9H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 10.22 (1H, s).

製造例 106

1- (1-ベンジル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -2- (2-フルオロ-3-チエニル) エタノール

2- (2-フルオロ-3-チエニル) -1- (4-ピリジル) エタノン 304 mg をトルエン 2 ml に溶解し、ベンジルブロミド 0.20 ml を加え、100°C で 8 時間攪拌し、析出物を濾取した。濾取物をメタノール 10 ml に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 157 mg を少量ずつ加え、1 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサ-酢酸エチル）で精製し、標記化合物 384 mg（収率 88%）を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.13-2.29 (2H, m), 2.54-2.64 (2H, m), 2.73 (1H, dd, J = 14.4, 8.0 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 14.4, 4.4 Hz), 2.96-3.02 (2H, m), 3.58 (2H, s), 4.18-4.24 (1H, m), 5.58-5.62 (1H, m), 6.68 (1H, dd, J = 6.0, 3.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 6.0, 4.0 Hz), 7.22-7.38 (5H, m).

製造例 107

1- [1- (tert-ブトキシカルボニル) -4-メチルピペリジン-4-イル] -2- (2-フルオロフェニル) エタノン

製造例 26 と同様の方法で N-メトキシ-N-メチル-1- (tert-ブトキシカルボニル) -4-メチルピペリジン-4-カルボキサミド [CAS No. 189442-91-9] 1.96 g および 2-フルオロベンジルクロリド 3.

20 g から標記化合物 165 mg (収率 7%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.27 (3H, s), 1.42-1.54 (2H, m), 1.45 (9H, s), 2.04-2.12 (2H, m), 3.13-3.22 (2H, m), 3.54-3.67 (2H, m), 3.80 (2H, s), 7.03 (1H, ddd, J = 10.0, 8.4, 1.2 Hz), 7.09 (1H, dt, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.15 (1H, dt, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.21-7.27 (1H, m).

製造例 108

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピペリジン-4-イル]-2-(2-フルオロフェニル)エタノン

製造例 26 と同様の方法で N-メトキシ-N-メチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド 2.33 g および 2-フルオロベンジルクロリド 4.51 g から標記化合物 955 mg (収率 35%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.46 (9H, s), 1.77-2.04 (4H, m), 3.02-3.18 (2H, m), 3.90-4.18 (2H, m), 4.01 (2H, d, J = 2.8 Hz), 7.01-7.17 (3H, m), 7.23-7.29 (1H, m).

製造例 109

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[3-(2-フルオロフェニル)-2-オキソプロピル]ピペリジン

製造例 26 と同様の方法で N-メトキシ-N-メチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペリジン-4-アセタミド 2.04 g および 2-フルオロベンジルクロリド 2.06 g から標記化合物 1.86 g (収率 78%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.00-1.13 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.57-1.66 (2H, m), 1.94-2.06 (1H, m), 2.40 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.62-2.78 (2H, m), 3.70 (2H, s), 3.92-4.14 (2H, m), 7.02-7.18 (3H, m), 7.22-7.29 (1H, m).

製造例 110

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-3-(2

ーフルオロフェニル) プロパノン

製造例 26 と同様の方法で N-メトキシ-N-メチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペリジン-4-カルボキサミド 1.50 g および 2-(2-フルオロフェニル)エチルブロミド 1.46 g から標記化合物 0.79 g (収率 43%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.44 (9H, s), 1.45-1.55 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 2.43 (1H, dt, J = 7.6, 3.6 Hz), 2.68-2.81 (4H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.98-4.18 (2H, m), 6.96-7.06 (2H, m), 7.13-7.20 (2H, m).

製造例 111

trans-1-(1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-イル)-2-(2-フルオロフェニル) エタノン

製造例 11 と同様の方法で trans-1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-カルボキサリデヒド 1.20 g、2-フルオロベンジルクロリド 2.64 g から trans-1-(1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-イル)-2-(2-フルオロフェニル)エタノールを得、次に製造例 15 と同様の方法に付し標記化合物 0.69 g (収率 39%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 0.77 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.59-1.82 (3H, m), 1.92 (1H, dt, J = 10.2, 3.2 Hz), 2.00-2.12 (1H, m), 2.16-2.22 (1H, m), 2.84 (1H, ddd, J = 11.2, 3.6, 1.6 Hz), 2.91-2.96 (1H, m), 3.48 (2H, s), 3.73 (1H, dd, J = 16.4, 1.2 Hz), 3.78 (1H, dd, J = 16.4, 1.2 Hz), 7.01-7.10 (2H, m), 7.14 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.20-7.33 (6H, m).

製造例 112

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(2-フルオロフェニルチオ)メチル] ピペリジン

2-フルオロチオフエノール 1.97 g をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-メタノール 3.0 g お

よびトリフェニルホスフィン 4.03 g を加えた後、氷冷下でジエチルアゾジカルボキシレート 3.3 ml を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、標記化合物 216 mg（収率 5%）を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.11-1.23 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.55-1.70 (1H, m), 1.81-1.89 (2H, m), 2.60-2.74 (2H, m), 2.82 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.03-4.16 (2H, m), 7.04 (1H, ddd, $J = 9.6, 7.6, 1.2$ Hz), 7.08 (1H, td, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.17-7.24 (1H, m), 7.35 (1H, td, $J = 7.6, 1.6$ Hz).

製造例 113

- 10 4-（2-フルオロベンジルスルホニル）ピペリジン塩酸塩

1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-（2-フルオロベンジルスルホニル）ピペリジン 690 mg を酢酸エチル 3 ml に溶解し 4 N 塩化水素-酢酸エチル 3 ml を加え室温で 30 分攪拌した。析出物を濾取し、標記化合物 517 mg（収率 91%）を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 1.82-1.95 (2H, m), 2.20-2.29 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.37-3.53 (3H, m), 4.57 (2H, s), 7.22-7.31 (2H, m), 7.42-7.49 (2H, m).

製造例 114

4-〔（2-フルオロフェニルチオ）メチル〕ピペリジン塩酸塩

- 20 製造例 113 と同様の方法で 1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-〔（2-フルオロフェニルチオ）メチル〕ピペリジン 76 mg から標記化合物 52 mg（収率 85%）を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 1.33-1.45 (2H, m), 1.69-1.81 (1H, m), 1.91-1.98 (2H, m), 2.78-2.87 (2H, m), 2.95 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.20-3.27 (2H, m), 7.17-7.31 (3H, m), 7.47 (1H, td, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 8.50 (2H, br s).

製造例 115

4-[(2-フルオロフェニルスルホニル)メチル]ピペリジン塩酸塩

製造例 113 と同様の方法で 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(2-フルオロフェニルスルホニル)メチル]ピペリジン 52 mg から標記化合物 36 mg (収率 85%) を得た。

- 5 ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.42-1.55 (2H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.14-2.26 (1H, m), 2.84-2.93 (2H, m), 3.17-3.24 (2H, m), 3.46 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.49 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.54 (1H, ddd, J = 10.6, 8.4, 1.2 Hz), 7.80-7.90 (2H, m).

製造例 116

10 2-(2-フルオロフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル)プロパノン

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-2-(2-フルオロフェニル)プロパノン 1.16 g を酢酸エチル 10 ml に溶解し 4 N 塩化水素-酢酸エチル 10 ml を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に 5 N 水酸化ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗
15 浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標記化合物 763 mg (収率 94%) を得た。

- ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.37 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.40-1.60 (3H, m), 1.79-1.86 (1H, m), 2.44-2.62 (3H, m), 2.99-3.12 (2H, m), 4.27 (1H, q, J = 6.8 Hz), 7.05 (1H, ddd, J = 9.6, 7.6, 1.2 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.16 (1H, td, J
20 = 7.6, 2.0 Hz), 7.20-7.26 (1H, m).

製造例 117

4-(2-クロロフェノキシメチル)-4-メチルピペリジン

- 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-クロロフェノキシメチル)-4-メチルピペリジン 810 mg を酢酸エチル 3 ml に溶解し 4 N 塩化水素-酢酸エチル 3 ml を加え室温で 2.5 時間放置した。反応液に炭酸ナトリウム溶
25 液を加え、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を

減圧留去し、標記化合物 521 mg (収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.16 (3H, s), 1.44-1.51 (2H, m), 1.61-1.69 (2H, m), 2.82-2.94 (4H, m), 3.72 (2H, s), 6.83-6.91 (2H, m), 7.18 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.6, 1.6$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz).

5 製造例 118

4-メチル-4-(2-メチルフェノキシメチル) ピペリジン

製造例 117 と同様の方法で 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチル-4-(2-メチルフェノキシメチル) ピペリジン 816 mg から標記化合物 536 mg (収率 96%) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.13 (3H, s), 1.42-1.50 (2H, m), 1.59-1.69 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.82-2.94 (4H, m), 3.67 (2H, s), 6.76-6.86 (2H, m), 7.10-7.17 (2H, m).

製造例 119

4-(2-メトキシフェノキシメチル)-4-メチルピペリジン

15 製造例 117 と同様の方法で 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-メトキシフェノキシメチル)-4-メチルピペリジン 293 mg から標記化合物 190 mg (収率 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.14 (3H, s), 1.43-1.51 (2H, m), 1.63-1.72 (2H, m), 2.83-2.98 (4H, m), 3.71 (2H, s), 3.84 (3H, s), 6.85-6.93 (4H, m).

20 製造例 120

2-[2-(メチルスルホニル) フェニル]-1-(ピペリジン-4-イル) エタノン塩酸塩

製造例 113 と同様の方法で 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル]-2-[2-(メチルスルホニル) フェニル] エタノン 217 mg から標記化合物 169 mg (収率 94%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 1.64-1.75 (2H, m), 2.02-2.09 (2H, m),

2.82-2.98 (3H, m), 3.14 (3H, s), 3.25-3.34 (2H, m), 4.33 (2H, s), 7.37 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.54 (1H, td, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.66 (1H, td, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 8.55 (2H, br s).

製造例 1 2 1

5 2 - (2 - フルオロ - 3 - チエニル) - 1 - (4 - ピリジル) エタノン

製造例 6 1 と同様の方法で [(フェニルアミノ) - (4 - ピリジルメチル)] ホスホン酸 ジフェニル エステル 9 1 2 m g および 2 - フルオロチオフェン - 3 - カルボキサリド 2 8 5 m g から、標記化合物 3 0 4 m g (収率 6 3 %) を得た。

10 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 4.19 (2H, d, J = 0.8Hz), 6.64-6.69 (2H, m), 7.75-7.80 (2H, m), 8.81-8.86 (2H, m).

製造例 1 2 2

2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - フルオロフェニル) プロピオニトリル塩酸塩

15 製造例 1 1 3 と同様の方法で 2 - [1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] - 3 - (2 - フルオロフェニル) プロピオニトリル 1 . 2 1 g から標記化合物 7 4 6 m g (収率 7 6 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.50-1.64 (2H, m), 1.86-1.98 (2H, m), 1.98-2.06 (1H, m), 2.80-2.97 (4H, m), 3.13-3.20 (1H, m), 3.24-3.38 (2H, m),
20 7.16-7.24 (2H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.42 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 8.47-8.62 (1H, m), 8.97-9.08 (1H, m).

製造例 1 2 3

2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - フルオロベンジル) - 3 - (2 - フルオロフェニル) プロピオニトリル塩酸塩

25 製造例 1 1 3 と同様の方法で 2 - [1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - (2 - フルオロベンジル) - 3 - (2 - フルオロフェ

ニル) プロピオニトリル 1.02 g から標記化合物 669 mg (収率 77%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.74-1.88 (3H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 2.80-2.93 (4H, m), 3.10 (2H, d, J = 14.0 Hz), 3.31-3.42 (2H, m), 7.16-7.25 (4H, m), 7.32-7.40 (4H, m), 8.62-8.78 (1H, m), 8.82-8.96 (1H, m).

製造例 124

2-(2-フルオロフェニル)-1-(4-メチルピペリジン-4-イル)エタノン塩酸塩

製造例 113 と同様の方法で 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルピペリジン-4-イル]-2-(2-フルオロフェニル)エタノン 165 mg から標記化合物 126 mg (収率 95%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.35 (3H, s), 1.92-2.02 (2H, m), 2.31-2.39 (2H, m), 2.90-3.02 (2H, m), 3.28-3.37 (2H, m), 3.79 (2H, s), 7.01-7.07 (1H, m), 7.09-7.19 (2H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 9.40-9.66 (2H, m).

製造例 125

2-(2-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロピペリジン-4-イル)エタノン塩酸塩

製造例 113 と同様の方法で 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピペリジン-4-イル]-2-(2-フルオロフェニル)エタノン 955 mg から標記化合物 724 mg (収率 94%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 2.02-2.26 (4H, m), 2.98-3.10 (2H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 4.15 (2H, d, J = 2.0 Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.26-7.36 (2H, m), 8.98-9.30 (2H, m).

製造例 126

1-(4-フルオロピペリジン-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン塩酸塩

製造例 1 1 3 と同様の方法で 1 - [1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - イル] - 2 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] エタノン 0.82 g から標記化合物 667 mg (収率 98%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 2.02-2.22 (4H, m), 3.06 (2H, dt, J = 12.4, 4.4 Hz), 3.28-3.37 (2H, m), 4.33 (2H, s), 7.44 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.00 (2H, br s).

製造例 1 2 7

1 - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] エタノン塩酸塩

製造例 1 1 3 と同様の方法で 1 - [1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル] - 2 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] エタノン 54 mg から標記化合物 45 mg (収率 100%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.28 (3H, s), 1.66-1.75 (2H, m), 2.09-2.17 (2H, m), 2.86-2.96 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 4.18 (2H, s), 7.38 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.64-8.90 (2H, m).

製造例 1 2 8

4 - [3 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソプロピル] ピペリジン塩酸塩

製造例 1 1 3 と同様の方法で 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - [3 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソプロピル] ピペリジン 1.86 g から標記化合物 1.27 g (収率 84%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.54-1.66 (2H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 2.04-2.17 (1H, m), 2.49 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.78-2.91 (2H, m), 3.38-3.46 (2H, m), 3.69 (2H, s), 7.12-7.18 (3H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 9.20-9.38 (1H, m), 9.52-9.67 (1H, m).

製造例 1 2 9

1- (ピペリジン-4-イル) -3- (2-フルオロフェニル) プロパノン塩酸塩

製造例 113 と同様の方法で 1- [1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] -3- (2-フルオロフェニル) プロパノン 0.79 g から
5 標記化合物 0.52 g (収率 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.94-2.04 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m),
2.51-2.59 (1H, m), 2.78 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.89-3.02 (4H, m), 3.34-3.43 (2H, m),
6.96-7.06 (2H, m), 7.13-7.21 (2H, m), 9.42 (1H, br s), 9.62 (1H, br s).

製造例 130

10 1- (ピペリジン-4-イル) -2- [2- (3-ピリジル) フェニル] エタノン

製造例 117 と同様の方法で 1- [1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] -2- [2- (3-ピリジル) フェニル] エタノン 379 mg から標記化合物 239 mg (収率 85%) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.36-1.48 (2H, m), 1.58-1.66 (2H, m),
2.29-2.38 (1H, m), 2.48-2.60 (2H, m), 3.03-3.10 (2H, m), 3.72 (2H, s), 7.16-7.42
(5H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 8.49 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.56-8.62 (1H, m).

製造例 131

4- [2- (メトキシカルボニル) フェノキシメチル] ピペリジン塩酸塩

20 製造例 113 と同様の方法で 1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- [2- (メトキシカルボニル) フェノキシメチル] ピペリジン 226 mg から標記化合物 190 mg (収率 100%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 1.44-1.57 (2H, m), 1.90-1.98 (2H, m),
2.01-2.22 (1H, m), 2.84-2.97 (2H, m), 3.27-3.35 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.93 (2H,
d, $J = 6.0$ Hz), 7.02 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.50-7.56 (1H,
m), 7.66 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 8.52-8.66 (1H, m), 8.86-9.02 (1H, m).

製造例 1 3 2

4- (2-アセチルフェノキシメチル) ピペリジン塩酸塩

製造例 1 1 3 と同様の方法で 1- (t e r t-ブトキシカルボニル) -4- (2-アセチルフェノキシメチル) ピペリジン 2 2 0 m g から標記化合物 1 7 7 m g (収率 1 0 0 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.51-1.63 (2H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 2.07-2.19 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.85-2.97 (2H, m), 3.26-3.34 (2H, m), 4.00 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.02 (1H, dt, J = 7.6, 0.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.50-7.55 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 8.50-8.85 (1H, m), 8.94-9.08 (1H, m).

製造例 1 3 3

4- (2-カルバモイルフェノキシメチル) ピペリジン

製造例 1 1 7 と同様の方法で 1- (t e r t-ブトキシカルボニル) -4- (2-カルバモイルフェノキシメチル) ピペリジン 1 6 5 m g から標記化合物 1 0 5 m g (収率 9 1 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.28-1.40 (2H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 1.95-2.07 (1H, m), 2.62-2.73 (2H, m), 3.11-3.19 (2H, m), 3.98 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.97 (1H, br s), 6.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.03-7.12 (1H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.76 (1H, br s), 8.20 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz).

製造例 1 3 4

4- (2-ニトロフェノキシメチル) ピペリジン塩酸塩

製造例 1 1 3 と同様の方法で 1- (t e r t-ブトキシカルボニル) -4- (2-ニトロフェノキシメチル) ピペリジン 1 9 1 m g から標記化合物 1 3 2 m g (収率 8 5 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.44-1.57 (2H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 2.02-2.15 (1H, m), 2.84-2.96 (2H, m), 3.26-3.34 (2H, m), 4.06 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.09-7.15 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.63-7.69 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J =

8.0, 1.6 Hz), 8.51-8.66 (1H, m), 8.89-9.04 (1H, m).

製造例 1 3 5

4- [2- (アセチルアミノ) フェノキシメチル] ピペリジン塩酸塩

製造例 1 1 3 と同様の方法で 1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- [2- (アセチルアミノ) フェノキシメチル] ピペリジン 4 5 9 m g から標記化合物 3 7 9 m g (収率 1 0 0 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.52-1.64 (2H, m), 1.91-1.99 (2H, m), 2.03-2.16 (4H, m), 2.82-2.94 (2H, m), 3.25-3.34 (2H, m), 3.90 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.85-6.92 (1H, m), 6.99-7.10 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.80-9.02 (3H, m).

製造例 1 3 6

4- [2- (メタンスルホニルアミノ) フェノキシメチル] ピペリジン

製造例 1 1 7 と同様の方法で 1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- [2- (メタンスルホニルアミノ) フェノキシメチル] ピペリジン 4 4 7 m g から標記化合物 2 7 1 m g (収率 8 0 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.23-1.34 (2H, m), 1.77-1.84 (2H, m), 1.90-2.03 (1H, m), 2.63-2.71 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.10-3.16 (2H, m), 3.86 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.97 (1H, dt, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.09-7.15 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz).

製造例 1 3 7

4- [2- (ジメチルアミノ) フェノキシメチル] ピペリジン

製造例 1 1 7 と同様の方法で 1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- [2- (ジメチルアミノ) フェノキシメチル] ピペリジン 4 4 7 m g から標記化合物 2 7 7 m g (収率 9 1 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.33-1.46 (2H, m), 1.85-2.15 (3H, m), 2.67-2.75 (2H, m), 2.80 (6H, s), 3.18-3.24 (2H, m), 3.85 (2H, d, J = 6.8 Hz),

6.82-6.96 (4H, m).

製造例 1 3 8

4-〔2-(3-メチルチオウレイド)フェノキシメチル〕ピペリジン塩酸塩

製造例 1 1 3 と同様の方法で 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-〔2-
5 (3-メチルチオウレイド)フェノキシメチル〕ピペリジン 5 3 7 m g から標
記化合物 4 3 0 m g (収率 1 0 0 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.55-1.68 (2H, m), 1.88-1.96 (2H, m),
2.01-2.13 (1H, m), 2.83-2.95 (5H, m), 3.26-3.34 (2H, m), 3.88 (2H, d, J = 6.0 Hz),
6.88-6.94 (1H, m), 7.02-7.06 (1H, m), 7.09-7.16 (1H, m), 7.68-7.78 (1H, m), 8.21
10 (1H, br s), 8.68-8.95 (3H, m).

製造例 1 3 9

4-〔2-(3-メチルウレイド)フェノキシメチル〕ピペリジン

製造例 1 1 7 と同様の方法で 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-〔2-
15 (3-メチルウレイド)フェノキシメチル〕ピペリジン 4 6 9 m g から標記化
合物 3 2 0 m g (収率 9 4 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.44-1.57 (2H, m), 1.72-1.79 (2H, m),
1.87-1.99 (1H, m), 2.61-2.70 (2H, m), 2.84 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.11-3.20 (2H, m),
3.86 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.33 (1H, br s), 6.68-6.99 (4H, m), 8.01 (1H, dd, J = 7.2,
2.0 Hz).

製造例 1 4 0

cis-3-(2-フルオロフェノキシメチル)-4-ヒドロキシピペリジン

cis-1-ベンジル-3-(2-フルオロフェノキシメチル)-4-ヒドロキ
シピペリジン 4 0 2 m g をエタノール 2 0 m l に溶解し、2 0 %水酸化パラジウ
ム-カーボン (含水品) 0. 2 g を加え、水素雰囲気下 (1 気圧)、室温で攪拌し
た。5. 5 時間攪拌後、反応液に酢酸エチルを加え、不溶物を濾別した。濾液を
25 減圧留去し、標記化合物 2 7 6 m g (収率 9 4 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.70-1.79 (2H, m), 2.15-2.24 (1H, m), 2.80 (1H, dt, J = 8.8, 4.4 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 12.0, 4.4 Hz), 2.94-3.10 (2H, m), 4.07 (1H, dd, J = 9.6, 6.4 Hz), 4.16 (1H, dd, J = 9.2, 6.4 Hz), 4.20-4.25 (1H, m), 6.85-6.92 (1H, m), 6.95-7.09 (3H, m).

5 製造例 1 4 1

t r a n s - 3 - (2 - フ ル オ ロ フ ェ ノ キ シ メ チ ル) - 4 - ヒ ド ロ キ シ ピ ペ リ ジ ン

製造例 1 4 0 と同様の方法で t r a n s - 1 - ベ ン ジ ル - 3 - (2 - フ ル オ ロ フ
エ ノ キ シ メ チ ル) - 4 - ヒ ド ロ キ シ ピ ペ リ ジ ン 3 2 6 m g から 標 記 化 合 物 2 0 3
10 m g (収 率 9 0 %) を 得 た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.43-1.54 (1H, m), 1.89-2.10 (2H, m), 2.49 (1H, dd, J = 12.8, 11.2 Hz), 2.64 (1H, dd, J = 12.8, 2.8 Hz), 2.99-3.16 (1H, m), 3.22 (1H, ddd, J = 12.8, 4.4, 1.6 Hz), 3.69 (1H, dt, J = 10.4, 4.4 Hz), 4.12 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.86-6.93 (1H, m), 6.98 (1H, dt, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.01-7.09 (2H, m).

15 製造例 1 4 2

1 - (1 - ベ ン ジ ル ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル) - 2 - (3 - メ チ ル - 2 - チ エ ニ ル)
エ タ ノ ン

製造例 1 4 0 と同様の方法で 1 - (1 - ベ ン ジ ル - 1 , 2 , 3 , 6 - テ ト ラ ヒ ド
ロ ピ リ ジ ン - 4 - イ ル) - 2 - (3 - メ チ ル - 2 - チ エ ニ ル) エ タ ノ ン 1 . 1 2
20 g から 標 記 化 合 物 8 5 8 m g (収 率 7 6 %) を 得 た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.67-1.83 (4H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.41-2.49 (1H, m), 2.87-2.93 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.81 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.09 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.20-7.33 (5H, m).

製造例 1 4 3

25 1 - (t e r t - ブ ト キ シ カ ル ボ ニ ル) - 4 - (2 - ア ミ ノ フ ェ ノ キ シ メ チ ル)
ピ ペ リ ジ ン

製造例 1 4 0 と同様の方法で 1- (t e r t -ブトキシカルボニル) - 4 - (2-ニトロフェノキシメチル) ピペリジン 5. 3 4 g から標記化合物 4. 2 8 g (収率 8 8 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.24-1.36 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.79-1.86 (2H, m), 1.94-2.06 (1H, m), 2.68-2.84 (2H, m), 3.77 (2H, br s), 3.85 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.06-4.26 (2H, m), 6.68-6.82 (4H, m).

製造例 1 4 4

1 - (1 -ベンジルピペリジン- 4 -イル) - 2 - (4 -フルオロ- 3 -チエニル) エタノン

製造例 1 4 0 と同様の方法で 1 - (1 -ベンジル- 1, 2, 3, 6 -テトラヒドロピリジン- 4 -イル) - 2 - (4 -フルオロ- 3 -チエニル) エタノン 1. 6 1 g から標記化合物 1. 2 6 g (収率 7 8 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.67-1.78 (2H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 1.97-2.05 (2H, m), 2.38-2.47 (1H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.76 (2H, s), 6.70 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.01-7.05 (1H, m), 7.22-7.35 (5H, m).

製造例 1 4 5

1 - (1 -ベンジルピペリジン- 4 -イル) - 2 - (2, 3 -ジヒドロベンゾフラン- 7 -イル) エタノン

製造例 1 6 と同様の方法で、 2, 3 -ジヒドロベンゾフラン- 7 -カルボキサルデヒド 9 3 5 m g、 1 -ベンジルピペリジン- 4 -カルボキサルデヒド 6 4 1 m g から標記化合物 1 5 9 m g (収率 1 5 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.66-1.78 (2H, m), 1.78-1.87 (2H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.40-2.48 (1H, m), 2.87-2.93 (2H, m), 3.21 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.49 (2H, s), 3.68 (2H, s), 4.53 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.79 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.91 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.4, 1.2 Hz), 7.21-7.36 (5H, m).

製造例 1 4 6

1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (メチルチオ) フェニ
ル] エタノン

製造例 16 と同様の方法で、2 - (メチルチオ) ベンズアルデヒド 2.40 g、
1 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボキサルデヒド 1.60 g から標記化合物 7
5 68 mg (収率 29%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.71-1.82 (2H, m), 1.82-1.91 (2H, m),
1.97-2.05 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.42-2.53 (1H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.50 (2H,
s), 3.89 (2H, s), 7.08-7.17 (2H, m), 7.22-7.36 (7H, m).

製造例 147

1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (トリフルオロメチル)
フェニル] エタノン

2 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド 2.57 g をメタノール 15 ml
に溶解し、p-トルエンスルホニルヒドラジド 2.75 g を加え室温で 2 時間攪
拌した後、カリウムメトキシド 1.09 g および 1 - ベンジルピペリジン - 4 -
15 カルボキサルデヒド 1.50 g のメタノール溶液 (4 ml) を加えて遮光し、5
5°C で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。
有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去
した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; トルエン-酢酸エチ
ル) で精製し、標記化合物 1.30 g (収率 49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.69-1.81 (2H, m), 1.82-1.90 (2H, m),
1.98-2.06 (2H, m), 2.41-2.49 (1H, m), 2.89-2.96 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.95 (2H,
d, $J = 0.8$ Hz), 7.14-7.38 (7H, m), 7.49 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 7.6$
20 Hz).

製造例 148

1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (トリフルオロメトキ
シ) フェニル] エタノン

製造例 16 と同様の方法で、2-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド 2.81 g および 1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサルデヒド 1.50 g から標記化合物 1.12 g (収率 40%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.69-1.81 (2H, m), 1.81-1.90 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.89-2.96 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.80 (2H, s), 7.15-7.33 (9H, m).

製造例 149

1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(2-エトキシフェニル)エタノン

製造例 16 と同様の方法で、2-エトキシベンズアルデヒド 3.33 g および 1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサルデヒド 1.50 g から標記化合物 581 mg (収率 23%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.35 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.67-1.86 (4H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 2.40-2.48 (1H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.70 (2H, s), 3.99 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.82 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.88 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.17-7.34 (6H, m).

製造例 150

1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(2-n-プロポキシフェニル)エタノン

製造例 16 と同様の方法で、2-n-プロポキシベンズアルデヒド 3.64 g および 1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサルデヒド 1.50 g から標記化合物 799 mg (収率 31%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.00 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.67-1.85 (6H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.48-2.57 (1H, m), 2.86-2.93 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.71 (2H, s), 3.88 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.82 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.87 (1H, td, J = 7.6, 0.8 Hz), 7.06-7.32 (7H, m).

製造例 1 5 1

1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - (1 - ナフチル) エタノン

製造例 1 6 と同様の方法で、1 - ナフチルカルボキサルデヒド 2. 3 1 g および
1 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボキサルデヒド 1. 5 0 g から標記化合物 1.
0 9 g (収率 4 3 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.72-1.80 (4H, m), 1.88-1.96 (2H, m),
2.42-2.51 (1H, m), 2.84-2.90 (2H, m), 3.46 (2H, s), 4.16 (2H, s), 7.14-7.34 (5H,
m), 7.38-7.50 (4H, m), 7.75-7.86 (3H, m).

製造例 1 5 2

1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - ビフェニル) エタノン

製造例 1 6 と同様の方法で、2 - ビフェニルカルボキサルデヒド 3. 0 0 g およ
び 1 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボキサルデヒド 1. 6 7 g から標記化合物
1. 4 5 g (収率 4 8 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.51-1.62 (4H, m), 1.84-1.92 (2H, m),
2.10-2.19 (1H, m), 2.77-2.84 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.71 (2H, s), 7.14-7.40 (14H,
m).

製造例 1 5 3

1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - ブロモフェニル) エタ
ノン

製造例 1 6 と同様の方法で、2 - ブロモベンズアルデヒド 3. 6 5 g および 1 -
ベンジルピペリジン - 4 - カルボキサルデヒド 2. 0 g から標記化合物 1. 6 3
g (収率 4 4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.72-1.83 (2H, m), 1.84-1.92 (2H, m),
1.98-2.06 (2H, m), 2.43-2.52 (1H, m), 2.89-2.96 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.90 (2H,
s), 7.09-7.32 (8H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz).

製造例 1 5 4

1- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2- (3-ピリジル) エタノン

製造例 16 と同様の方法で、3-ピリジンカルボキサルデヒド 1.59 g および 1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサルデヒド 1.50 g から標記化合物 925 mg (収率 43%) を得た。

- 5 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.62-1.79 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.74 (2H, s), 7.21-7.33 (6H, m), 7.51 (1H, ddd, J = 7.8, 2.4, 1.8 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.49 (1H, dd, J = 5.0, 1.8 Hz).

製造例 155

- 10 1- [1- (tert-ブトキシカルボニル) -4-フルオロピペリジン-4-イル] -2- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] エタノン

製造例 16 と同様の方法で、2- (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド 2.68 g および 1- (tert-ブトキシカルボニル) -4-フルオロピペリジン-4-カルボキサルデヒド 1.73 g から標記化合物 0.82 g (収率 27%) を得た。

15 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.46 (9H, s), 1.79-2.03 (4H, m), 3.04-3.18 (2H, m), 3.96-4.15 (2H, m), 4.20 (2H, s), 7.20 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.36-7.42 (1H, m), 7.51 (1H, dt, J = 7.6, 0.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.6 Hz).

製造例 156

- 20 1- [1- (tert-ブトキシカルボニル) -4-メチルピペリジン-4-イル] -2- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] エタノン

製造例 16 と同様の方法で、2- (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド 2.68 g および 1- (tert-ブトキシカルボニル) -4-メチルピペリジン-4-カルボキサルデヒド [CAS No. 189442-92-0] 1.74 g から標記化合物 54 mg (収率 2%) を得た。

25 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.28 (3H, s), 1.41-1.56 (2H, m), 1.46 (9H, s),

2.01-2.09 (2H, m), 3.21-3.30 (2H, m), 3.51-3.63 (2H, m), 4.01 (2H, s), 7.16 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

製造例 1 5 7

- 5 1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] エタノン

製造例 1 6 と同様の方法で、2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド 4. 7 2 g および 1 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボキサルデヒド 2. 5 0 g から標記化合物 1 3 6 m g (収率 3 %) を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.72-1.84 (2H, m), 1.85-1.94 (2H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.44-2.52 (1H, m), 2.91-2.97 (2H, m), 3.51 (2H, s), 3.98 (2H, s), 7.21-7.44 (8H, m).

製造例 1 5 8

- 15 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (2 - フルオロベンジルスルホニル) ピペリジン

1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (2 - フルオロベンジルチオ) ピペリジン 6 9 5 m g をクロロホルム 7 m l に溶解し、氷冷下 3 - クロロ過安息香酸 1. 1 3 g を加え、3 0 分間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 ; n - ヘキサン - 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 6 9 0 m g (収率 9 0 %) を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.45 (9H, s), 1.71-1.84 (2H, m), 2.03-2.11 (2H, m), 2.63-2.78 (2H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 4.18-4.33 (2H, m), 4.29 (2H, s),
25 7.12 (1H, ddd, $J = 9.6, 8.0, 1.2$ Hz), 7.21 (1H, td, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.36-7.42 (1H, m), 7.52 (1H, td, $J = 8.0, 2.0$ Hz).

製造例 159

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(2-フルオロフェニルスルフィ
ニル)メチル]ピペリジン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(2-フルオロフェニルチオ)メ
チル]ピペリジン 79 mg をクロロホルム 3 ml に溶解し、氷冷下 3-クロロ過
安息香酸 42 mg を加え、30 分間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶
液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマト
グラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 68 mg
(収率 82%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.23-1.40 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.65-1.73
(1H, m), 2.07-2.27 (2H, m), 2.70-2.88 (4H, m), 4.04-4.22 (2H, m), 7.11 (1H, ddd,
J = 9.6, 7.6, 1.0 Hz), 7.38 (1H, td, J = 7.6, 1.0 Hz), 7.45-7.52 (1H, m), 7.84 (1H,
td, J = 7.6, 2.0 Hz).

製造例 160

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(2-フルオロフェニルスルホニ
ル)メチル]ピペリジン

製造例 158 と同様の方法で、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(2-
フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジン 61 mg から標記化合物 52 mg
(収率 78%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.22-1.35 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.82-1.92
(2H, m), 2.17-2.28 (1H, m), 2.67-2.80 (2H, m), 3.23 (2H, d, J = 6.4 Hz),
3.98-4.13 (2H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.34 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.62-7.69
(1H, m), 7.94 (1H, ddd, J = 8.4, 8.0, 1.8 Hz).

製造例 161

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-2-[2

1- (メチルスルホニル) フェニル] エタノン

製造例 1 5 8 と同様の方法で、1- [1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] -2- [2- (メチルチオ) フェニル] エタノン 2 4 4 m g から標記化合物 2 1 7 m g (収率 8 2 %) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3); \delta (\text{ppm})$ 1.46 (9H, s), 1.55-1.67 (2H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.67-2.75 (1H, m), 2.75-2.87 (2H, m), 3.01 (3H, s), 4.08-4.21 (2H, m), 4.34 (2H, br s), 7.18 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2 \text{ Hz}$), 7.48 (1H, td, $J = 7.6, 1.2 \text{ Hz}$), 7.57 (1H, td, $J = 7.6, 1.6 \text{ Hz}$), 8.01 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6 \text{ Hz}$).

製造例 1 6 2

10 4- (2-フルオロベンジルチオ) ピペリジン塩酸塩

製造例 1 1 3 と同様の方法で 1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- (2-フルオロベンジルチオ) ピペリジン 4 0 6 m g から標記化合物 2 2 7 m g (収率 6 9 %) を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6); \delta (\text{ppm})$ 1.59-1.71 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.85-2.96 (3H, m), 3.18-3.25 (2H, m), 3.83 (2H, s), 7.14-7.22 (2H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.43 (1H, td, $J = 7.8, 2.0 \text{ Hz}$).

製造例 1 6 3

1-ベンジル-4- [2- (2-フルオロフェニル) エチル] -3-メトキシ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン

- 20 4- [2- (2-フルオロフェニル) エチル] -3-メトキシピリジン 1. 1 2 g をアセトニトリル 1 0 m l に溶解し、ベンジルブロミド 0. 6 3 m l を加え、5 0 °C で 2 時間攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣をメタノール 2 0 m l に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 5 5 2 m g を加え、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、NHシリカゲルで濾過した。溶媒を減圧留去し、標記化合物 1. 2 6 g (収率 8 0 %) を得た。
- 25

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.10-2.16 (2H, m), 2.37 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.52 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 2.71 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.99 (2H, br s), 3.36 (3H, s), 3.60 (2H, s), 6.98 (1H, ddd, $J = 9.6, 7.6, 1.2$ Hz), 7.03 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.10-7.17 (1H, m), 7.19 (1H, td, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 7.23-7.36 (5H, m).

5 製造例 1 6 4

1 - (1 - ベンジル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - (3 - メチル - 2 - チエニル) エタノール

2 - (3 - メチル - 2 - チエニル) - 1 - (4 - ピリジル) エタノン 2.72 g
 をトルエン 15 ml に溶解し、ベンジルブロミド 1.79 ml を加え、110℃
 10 で7時間攪拌し、析出物を濾取した。濾取物をメタノール 60 ml に溶解し、氷
 冷下水素化ホウ素ナトリウム 1.42 g を少量ずつ加え、1時間攪拌した。反応
 液を減圧留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で
 洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲ
 15 ルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n - ヘキサン - 酢酸エチル) で精製し、標
 記化合物 2.85 g (収率 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.14-2.30 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.54-2.65
 (2H, m), 2.89-3.06 (4H, m), 3.58 (2H, s), 4.19 (1H, dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz), 5.66 (1H,
 d, $J = 0.8$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.22-7.36 (5H,
 m).

20 製造例 1 6 5

1 - (1 - ベンジル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - (4 - フルオロ - 3 - チエニル) エタノール

製造例 1 6 4 と同様の方法で 2 - (4 - フルオロ - 3 - チエニル) - 1 - (4 -
 ピリジル) エタノン 3.66 g、ベンジルブロミド 2.36 ml から標記化合物
 25 4.17 g (収率 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.12-2.30 (2H, m), 2.56-2.64 (2H, m), 2.73

(1H, dd, J = 14.4, 8.4 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 14.4, 4.4 Hz), 2.96-3.02 (2H, m), 3.58 (2H, s), 4.24 (1H, dd, J = 8.0, 4.4 Hz), 5.60-5.66 (1H, m), 6.67 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.98 (1H, t, J = 4.0 Hz), 7.22-7.36 (5H, m).

製造例 1 6 6

5 1 - (1 - ベンジル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - (3 - メチル - 2 - チエニル) エタノン

製造例 1 5 と同様の方法で 1 - (1 - ベンジル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - (3 - メチル - 2 - チエニル) エタノール 2. 8 5 g から標記化合物 1. 1 2 g (収率 4 0 %) を得た。

10 1H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.13 (3H, s), 2.39-2.45 (2H, m), 2.61 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.19-3.23 (2H, m), 3.62 (2H, s), 4.04 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88-6.91 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.23-7.34 (5H, m).

製造例 1 6 7

15 1 - (1 - ベンジル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - (4 - フルオロ - 3 - チエニル) エタノン

製造例 1 5 と同様の方法で 1 - (1 - ベンジル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - (4 - フルオロ - 3 - チエニル) エタノール 4. 1 7 g から標記化合物 1. 6 1 g (収率 3 9 %) を得た。

20 1H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.39-2.45 (2H, m), 2.61 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.19-3.23 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.87 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.87-6.91 (1H, m), 6.99-7.03 (1H, m), 7.25-7.36 (5H, m).

製造例 1 6 8

25 (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - (1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル) メタノン

1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン 5 9 1 m g をテトラヒドロフラン 1 0 m l に溶解し、窒素雰囲気下 - 7 0 °C で n - ブチルリチウム (1. 5 M、n - ヘキサン

溶液) 3.9 ml を加え、1 時間攪拌後、1-ベンジルピペリジーン-4-カルボキサルデヒド 1 g のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を滴下し、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、(1-ベンジルピペリジーン-4-イル) - (1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル) メタノール 597 mg を得た。

塩化オキザリル 0.315 ml を含むジクロロメタン溶液 (15 ml) に -70 °C でジメチルスルホキシド 0.511 ml を滴下し、10 分間攪拌後、(1-ベンジルピペリジーン-4-イル) - (1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル) メタノール 597 mg のジクロロメタン溶液 (5 ml) を滴下し、1 時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン 2.5 ml を滴下し、冷浴を取り除き、室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標記化合物 517 mg (収率 33%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.34-2.07 (6H, m), 2.76-2.94 (3H, m), 3.43-3.51 (2H, m), 5.23-5.34 (2H, m), 5.53-5.56 (1H, m), 7.22-7.35 (9H, m).

製造例 169

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチル-4-(メタンスルホニルオキシメチル) ピペリジン

実施例 38 と同様の方法で 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル) ピペリジン 2.74 g から、標記化合物 3.61 g (収率 98%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.07 (3H, s), 1.33-1.40 (2H, m), 1.43-1.54 (11H, m), 3.02 (3H, s), 3.11-3.19 (2H, m), 3.64-3.73 (2H, m), 3.95 (2H, s).

製造例 170

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-フルオロフェノキシメチル)-4-メチルピペリジン

製造例 4 1 と同様の方法で 2-フルオロフェノール 100 mg、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メタンスルホニルオキシメチル)-4-メチルピペリジン 394 mg から、標記化合物 243 mg (収率 59%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.14 (3H, s), 1.17-1.30 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.53-1.67 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.64-3.75 (2H, m), 3.73 (2H, s), 6.85-6.97 (2H, m), 7.01-7.09 (2H, m).

製造例 1 7 1

trans-1-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-2-メチルピペリジン-4-イル]-2-フルオロフェニル エタノン

製造例 2 6 と同様の方法で trans-1-(ベンジルオキシカルボニル)-2-メチルピペリジン-4-カルボニトリル 2.00 g、2-フルオロベンジルクロリド 2.48 g から、標記化合物 0.79 g (収率 27%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.17 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.48-1.60 (1H, m), 1.67-1.88 (3H, m), 2.77-2.88 (1H, m), 2.88-3.00 (1H, m), 3.78 (2H, s), 4.05-4.24 (1H, m), 4.52-4.68 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.02-7.18 (3H, m), 7.24-7.40 (6H, m).

製造例 1 7 2

cis-1-(1-ベンジル-2-メチルピペリジン-4-イル)-2-(2-フルオロフェニル) エタノン

製造例 2 6 と同様の方法で cis-1-ベンジル-2-メチルピペリジン-4-カルボニトリル 563 mg、2-フルオロベンジルクロリド 1.90 g から、標記化合物 373 mg (収率 44%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.25 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.46-1.67 (2H, m), 1.72-2.00 (3H, m), 2.22-2.32 (1H, m), 2.45-2.57 (1H, m), 2.84-2.93 (1H, m), 3.11 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.74 (2H, s), 4.11 (1H, d, J = 14.1 Hz), 6.99-7.39 (9H, m).

製造例 1 7 3

trans-1-(2-メチルピペリジン-4-イル)-2-(2-フルオロフ

エニル) エタノン

製造例 140 と同様の方法で *trans*-1-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-2-メチルピペリジン-4-イル]-2-(2-フルオロフェニル) エタノン 0.79 g から、標記化合物 547 mg (収率 100%) を得た。

5 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.07 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.39-1.48 (1H, m), 1.67-1.91 (2H, m), 1.94-2.07 (2H, m), 2.79-2.96 (4H, m), 3.79 (2H, s), 7.01-7.12 (2H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.22-7.28 (1H, m).

製造例 174

10 *cis*-1-(2-メチルピペリジン-4-イル)-2-(2-フルオロフェニル) エタノン塩酸塩

製造例 29 と同様の方法で *cis*-1-(1-ベンジル-2-メチルピペリジン-4-イル)-2-(2-フルオロフェニル) エタノン 373 mg から、標記化合物 208 mg (収率 69%) を得た。

15 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ (ppm) 1.26 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.37-1.48 (1H, m), 1.55-1.67 (1H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.85-2.97 (2H, m), 3.10-3.22 (1H, m), 3.28-3.35 (1H, m), 3.94 (2H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.21-7.33 (2H, m), 8.56-8.80 (1H, m), 9.10-9.30 (1H, m).

実施例 1

20 2-メトキシ-3-[4-(2-メチルフェノキシメチル) ピペリジノ] メチル-
-ピラジン

4-(2-メチルフェノキシメチル) ピペリジン塩酸塩 200 mg をジクロロメタン 5 ml に懸濁し、攪拌下 3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド[CAS No. 63874-90-8] 137 mg およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 264 mg を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマ

25

トグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、標記化合物 236 mg（収率 87%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.45-1.57 (2H, m), 1.80-1.91 (3H, m), 2.13-2.23 (5H, m), 3.04-3.10 (2H, m), 3.71 (2H, s), 3.79 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.98 (3H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.84 (1H, dt, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 2

エチル 1-(2-メトキシ-3-ピリジニルメチル)-4-(2-フェニルエチル) ピペリジン-4-カルボキシレート

実施例 1 と同様の方法で 2-メトキシピリジン-3-カルボキサリデヒド 300 mg および 4-(エトキシカルボニル)-4-(2-フェニルエチル) ピペリジン塩酸塩 445 mg から標記化合物 275 mg（収率 48%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.53-1.61 (2H, m), 1.79-1.88 (2H, m), 2.06-2.24 (4H, m), 2.49-2.53 (2H, m), 2.70-2.77 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 7.2, 4.8 Hz), 7.12-7.20 (3H, m), 7.27 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.62-7.66 (1H, m), 8.05 (1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz).

実施例 3

1-(2-メトキシ-3-ピリジニルメチル)-4-(2-フェニルエチル) ピペリジン-4-メタノール

エチル 1-(2-メトキシ-3-ピリジニルメチル)-4-(2-フェニルエチル) ピペリジン-4-カルボキシレート 247 mg をジエチルエーテル 10 ml に溶解し、-20℃に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウム（1.5 M、トルエン溶液）1 ml を滴下した。徐々に室温まで昇温しながら 4 時間撹拌した後、(+)-酒石酸カリウムナトリウム 4 水和物の飽和水溶液約 10 ml および酢酸エチル約 10 ml を加え、室温で 10 分間撹拌した。有機層を分取し、水

層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、標記化合物173mg（収率79%）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.53-1.63 (4H, m), 1.65-1.77 (2H, m), 2.43-2.59 (6H, m), 3.51 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.85-6.89 (1H, m), 7.12-7.21 (3H, m), 7.24-7.31 (2H, m), 7.60-7.67 (1H, m), 8.06 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz).

実施例 4

10 3- [4- (2-フルオロフェノキシメチル) -4- (2-フェニルエチル) ピペリジノ] メチル-2-メトキシピリジン

1- (2-メトキシ-3-ピリジニルメチル) -4- (2-フェニルエチル) ピペリジン-4-メタノール 55mg およびトリフェニルホスフィン 51mg、2-フルオロフェノール 20mg をテトラヒドロフラン 10ml に溶解し、0℃に冷却した。アゾジカルボン酸ジエチル（40%トルエン溶液）0.13ml を滴下した後、室温で終夜撹拌した。70℃で5時間撹拌した後、室温まで冷却し、減圧下溶媒を留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、標記化合物 5mg（収率7%）を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.57-1.64 (2H, m), 1.67-1.72 (2H, m), 2.31-2.40 (2H, m), 2.59-2.64 (2H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 3.33 (2H, td, $J = 12.8, 2.8$ Hz), 3.63 (2H, s), 3.98 (3H, s), 4.44 (2H, s), 6.98 (1H, dd, $J = 7.4, 5.0$ Hz), 7.16-7.20 (3H, m), 7.25-7.31 (6H, m), 8.09 (1H, dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 5.2, 1.6$ Hz).

実施例 5

25 anti- (E) -3- (5-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジニルメチル) -9- [2- (2-フルオロフェニル) ビニル] -3-アザビシクロ [3.3.

1] ノナン

2-メトキシ-5-クロロ-3-(クロロメチル)ピリジン 150 mg、anti-
 (E)-9-[2-(2-フルオロフェニル)ビニル]-3-アザビシクロ
 [3.3.1]ノナン塩酸塩 200 mg および無水炭酸カリウム 118 mg をア
 セトニトリル 5 ml に加え室温で終夜撹拌した。60℃で2時間撹拌した後、反
 応液に酢酸エチルを加え不溶物を濾別し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲル
 カラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、標記
 化合物 164 mg（収率 58%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.54-1.65 (3H, m), 1.84-1.89 (2H, m),
 1.91-2.02 (2H, m), 2.40-2.46 (3H, m), 2.59-2.73 (1H, m), 2.99-3.04 (2H, m), 3.38
 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.55-6.66 (2H, m), 7.02 (1H, ddd, J = 10.8, 8.0, 1.2 Hz),
 7.09 (1H, dt, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.15-7.21 (1H, m), 7.49 (1H, dt, J = 8.0, 1.2 Hz),
 7.64 (1H, dt, J = 2.8, 0.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 6

3-[3-(2-フルオロフェノキシメチル)ピロリジノ]メチル-2-メトキシ
 シピラジン

3-メトキシピラジン-2-カルボキサリデヒド 148 mg と 3-(2-フルオ
 ロフェノキシメチル)ピロリジン 200 mg をジクロロメタン 5 ml に溶解し、
 酢酸 0.07 ml、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 297 mg を加え室
 温で終夜撹拌した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。
 有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を
 減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサ
 ン-酢酸エチル）で精製し、標記化合物 245 mg（収率 77%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.60-1.71 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.56
 (1H, dd, J = 9.6, 6.0 Hz), 2.67-2.82 (3H, m), 2.98 (1H, dd, J = 9.6, 8.0 Hz), 3.82
 (2H, s), 3.96 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.98 (3H, s), 6.85-6.91 (1H, m), 6.95 (1H, dt, J

= 8.0, 2.0 Hz), 7.00-7.09 (2H, m), 7.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 7

2-メトキシ-3-[3-(2-メトキシフェノキシメチル)ピロリジノ]メチル
ピラジン

実施例 6 と同様の方法で 3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 160 mg および 3-(2-メトキシフェノキシメチル)ピロリジン 313 mg から標記化合物 352 mg (収率 92%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.59-1.69 (1H, m), 2.04-2.15 (1H, m), 2.55 (1H, dd, J = 9.6, 5.6 Hz), 2.66-2.84 (3H, m), 2.98 (1H, dd, J = 9.6, 7.6 Hz), 3.82 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.94 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.97 (3H, s), 6.84-6.94 (4H, m), 7.98(1H, d, J = 2.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 8

3-[3-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]ピロリジノ]メチル-2-
メトキシピラジン

実施例 6 と同様の方法で 3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 160 mg および 3-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]ピロリジン 288 mg から標記化合物 332 mg (収率 88%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.42-1.51 (1H, m), 1.63-1.74 (2H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 2.16-2.28 (2H, m), 2.51-2.68 (3H, m), 2.85-2.92 (1H, m), 3.00-3.08 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.97 (3H, s), 6.95-7.06 (2H, m), 7.11-7.18 (2H, m), 7.98 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 9

2-メトキシ-3-[3-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピロリジノ]
メチルピラジン

実施例 6 と同様の方法で 3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 150

mg および 3- [2- (2-メトキシフェニル) エチル] ピロリジン 265 mg から標記化合物 314 mg (収率 88%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.43-1.52 (1H, m), 1.60-1.72 (2H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 2.17-2.29 (2H, m), 2.50-2.68 (3H, m), 2.85-2.92 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.80(3H, s), 3.97 (3H, s), 6.82 (1H, dd, J = 7.6, 1.2Hz), 6.86 (1H, dt, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.16 (1H, dt, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 10

2-メトキシ-3- [3- (2-メチルフェノキシメチル) ピロリジノ] メチル-
-ピラジン

実施例 6 と同様の方法で 3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 150 mg および 3- (2-メチルフェノキシメチル) ピロリジン 248 mg から標記化合物 262 mg (収率 76%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.63-1.72 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.52 (1H, dd, J = 9.2, 6.8 Hz), 2.62-2.68 (1H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.82-2.88 (1H, m), 3.03 (1H, dd, J = 9.2, 8.0 Hz), 3.81 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.85 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.88-3.94 (2H, m), 3.98 (3H, s), 6.79 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.84 (1H, dt, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 11

(E)-3- [4- [2- (2-フルオロフェニル) ビニル] ピペリジノ] メチル-
-2-メトキシピラジン

3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 186 mg、(E)-4- [2- (2-フルオロフェニル) ビニル] ピペリジン 230 mg を 1, 2-ジクロロエタン 3 ml に溶解し、酢酸 0.08 ml、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 373 mg を加え室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶

液を加え酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製し標記化合物 296 mg（収率 82%）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.58-1.69 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 2.12-2.23 (3H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 3.70 (2H, s), 3.98 (3H, s), 6.23 (1H, dd, $J = 16.0$, 7.2 Hz), 6.54 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.00 (1H, ddd, $J = 10.8$, 8.0, 1.2 Hz), 7.06 (1H, dt, $J = 8.0$, 1.2 Hz), 7.12-7.19 (1H, m), 7.43 (1H, dt, $J = 8.0$, 1.6 Hz), 8.00 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

10 実施例 12

2- [1- (3-メトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] -
1- (2-フルオロフェニル) エタノン

3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 150 mg、1- (2-フルオロフェニル) -2- (ピペリジン-4-イル) エタノン塩酸塩 340 mg を 1,
15 2-ジクロロエタン 5 ml に加え、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 350 mg を加え室温で 4 時間攪拌した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製し標記化合物 268 mg（収率 71%）
20 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.38-1.50 (2H, m), 1.68-1.76 (2H, m), 1.93-2.06 (1H, m), 2.11-2.20 (2H, m), 2.89 (2H, dd, $J = 6.8$, 3.2 Hz), 2.96-3.02 (2H, m), 3.68 (2H, s), 3.97 (3H, s), 7.12 (1H, ddd, $J = 11.2$, 8.4, 1.2 Hz), 7.23 (1H, ddd, $J = 8.4$, 8.0, 1.2 Hz), 7.47-7.54 (1H, m), 7.82 (1H, dt, $J = 7.6$, 2.0 Hz), 7.98 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

25 実施例 13

3-〔4-〔2-(ベンゾフラン-7-イル)エチル〕ピペリジノ〕メチルー2-
メトキシピラジン

3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 124 mg、4-〔2-(ベン
ゾフラン-7-イル)エチル〕ピペリジン塩酸塩 200 mg をテトラヒドロフラ
ン 3 ml に加え、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 238 mg を加え室温
で終夜撹拌した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。
有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を
減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサ
ン-酢酸エチル）で精製し標記化合物 218 mg（収率 82%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.25-1.47 (3H, m), 1.65-1.80 (4H, m),
2.04-2.13 (2H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 2.98-3.04 (2H, m), 3.67 (2H, s), 3.97 (3H,
s), 6.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.2
Hz), 7.43 (1H, dd, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.8
Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 14

3-〔4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ〕メチルー2-メトキ
シピラジン

実施例 13 と同様の方法で 3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 60
mg および 4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン塩酸塩 72 mg か
ら、標記化合物 72 mg（収率 74%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.42-1.60 (2H, m), 1.81-1.94 (3H, m),
2.12-2.20 (2H, m), 3.02-3.10 (2H, m), 3.70 (2H, s), 3.85 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.98
(3H, s), 6.84-6.90 (1H, m), 6.94 (1H, td, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.00-7.09 (2H, m), 7.99
(1H, d, J = 2.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 15

3-〔4-(2,5-ジフルオロフェノキシメチル)ピペリジノ〕メチルー2-

メトキシピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 150 mg および 4-(2,5-ジフルオロフェノキシメチル)ピペリジン塩酸塩 343 mg から標記化合物 309 mg (収率 80%) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3); \delta$ (ppm) 1.43-1.56 (2H, m), 1.80-1.94 (3H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 3.04-3.10 (2H, m), 3.70 (2H, s), 3.82 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.98 (3H, s), 6.52-6.58 (1H, m), 6.66 (1H, ddd, $J = 9.6, 8.8, 3.2$ Hz), 6.99 (1H, ddd, $J = 10.8, 8.8, 4.2$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

実施例 16

- 10 2-メトキシ-3-[4-(2-メチルベンジルオキシ)ピペリジノ]メチルピラジン

実施例 6 と同様の方法で 3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 150 mg および 4-(2-メチルベンジルオキシ)ピペリジン 340 mg から標記化合物 306 mg (収率 81%) を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3); \delta$ (ppm) 1.70-1.81 (2H, m), 1.91-1.99 (2H, m), 2.28-2.37 (5H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 3.41-3.48 (1H, m), 3.69 (2H, s), 3.97 (3H, s), 4.51 (2H, s), 7.13-7.22 (3H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

実施例 17

- 20 2-メトキシ-3-[4-(3-メチルフェノキシメチル)ピペリジノ]メチルピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 150 mg および 4-(3-メチルフェノキシメチル)ピペリジン塩酸塩 314 mg から標記化合物 217 mg (収率 60%) を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3); \delta$ (ppm) 1.42-1.55 (2H, m), 1.75-1.86 (3H, m), 2.11-2.19 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.03-3.09 (2H, m), 3.70 (2H, s), 3.78 (2H, d, $J =$

6.0 Hz), 3.98 (3H, s), 6.66-6.76 (3H, m), 7.15 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 18

2-メトキシ-3-[4-(3-メトキシフェノキシメチル)ピペリジノ]メチル
ピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 150 mg および 4-(3-メトキシフェノキシメチル)ピペリジン塩酸塩 335 mg から標記化合物 278 mg (収率 74%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.43-1.55 (2H, m), 1.75-1.88 (3H, m), 2.11-2.20 (2H, m), 3.03-3.09 (2H, m), 3.70 (2H, s), 3.77 (2H, d, J = 5.2 Hz), 3.78 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.43-6.52 (3H, m), 7.16 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 19

2-メトキシ-3-[4-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシメチル]ピペリジノ]メチル
ピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 150 mg および 4-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシメチル]ピペリジン塩酸塩 384 mg から標記化合物 255 mg (収率 63%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.41-1.53 (2H, m), 1.80-1.94 (3H, m), 2.13-2.20 (2H, m), 3.04-3.10 (2H, m), 3.71 (2H, s), 3.86 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.98 (3H, s), 6.93-7.01 (2H, m), 7.46 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 20

2-tert-ブチルチオ-3-[4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]メチル
ピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-(tert-ブチルチオ)ピラジン-2-カルボキ

サルデヒド 180 mg および 4- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジン塩酸塩 248 mg から標記化合物 205 mg (収率 57%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.41-1.52 (2H, m), 1.59 (9H, s), 1.79-1.94 (3H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 2.95-3.02 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.85 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.84-6.90 (1H, m), 6.94 (1H, dt, J = 8.8, 1.6 Hz), 7.01-7.09 (2H, m), 8.21 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 2 1

(E) - 2-メトキシ-3-[4-[2-(3-メチル-2-チエニル) ビニル] ピペリジノ] メチル-ピラジン

(E) - 4-[2-(3-メチル-2-チエニル) ビニル] ピペリジン 139 mg をテトラヒドロフラン 7 ml に溶解し、攪拌下 3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 111 mg および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 213 mg を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム溶液を加えアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 120 mg (収率 54%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.54-1.66 (2H, m), 1.69-1.78 (2H, m), 2.06-2.24 (3H, m), 2.19 (3H, s), 3.00-3.08 (2H, m), 3.69 (2H, s), 3.98 (3H, s), 5.94 (1H, dd, J = 16.0, 7.0 Hz), 6.49 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.98 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 2 2

3-[3-[2-(2-フルオロフェニル) エチル] ピペリジノ] メチル-2-メトキシピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 141 mg および 3-[2-(2-フルオロフェニル) エチル] ピペリジン塩酸塩 20

8 m g から標記化合物 1 5 9 m g (収率 5 7 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)0.85-0.96 (1H, m), 1.41-1.56 (2H, m),
1.58-1.72 (3H, m), 1.76-1.87 (2H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 2.56-2.70 (2H, m),
2.92-3.03 (2H, m), 3.67 (2H, s), 3.97 (3H, s), 6.94-7.05 (2H, m), 7.10-7.18 (2H,
5 m), 7.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 2 3

3 - [3 - [2 - (2 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル) エ チ ル] ピ ペ リ ジ ノ] メ チ ル - 2 -
メ ト キ シ ピ ラ ジ ン

実施例 2 1 と同様の方法で 3 - メ ト キ シ ピ ラ ジ ン - 2 - カ ル ボ キ サ ル デ ヒ ド 1 5
10 3 m g および 3 - [2 - (2 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル) エ チ ル] ピ ペ リ ジ ン 2 0 2 m
g から標記化合物 2 6 9 m g (収率 8 6 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)0.82-0.95 (1H, m), 1.37-1.52 (2H, m),
1.59-1.73 (3H, m), 1.75-1.88 (2H, m), 1.98-2.07 (1H, m), 2.52-2.67 (2H, m),
2.92-3.06 (2H, m), 3.67 (2H, d, J = 1.6 Hz), 3.80 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.82 (1H,
15 d, J = 7.6 Hz), 6.86 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.15
(1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 2 4

2 - メ ト キ シ - 3 - [3 - (2 - メ チ ル フ ェ ノ キ シ メ チ ル) ピ ペ リ ジ ノ] メ チ ル
- ピ ラ ジ ン

実施例 1 と同様の方法で 3 - メ ト キ シ ピ ラ ジ ン - 2 - カ ル ボ キ サ ル デ ヒ ド 1 5 1
20 m g および 3 - (2 - メ チ ル フ ェ ノ キ シ メ チ ル) ピ ペ リ ジ ン 塩 酸 塩 2 2 1 m g か
ら標記化合物 1 4 0 m g (収率 4 7 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.10-1.22 (1H, m), 1.67-1.76 (2H, m),
1.78-1.86 (1H, m), 1.98-2.07 (1H, m), 2.09-2.28 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.93-3.00
25 (1H, m), 3.14-3.20 (1H, m), 3.71 (2H, d, J = 2.8 Hz), 3.77 (1H, dd, J = 9.2, 7.2
Hz), 3.83 (1H, dd, J = 9.2, 5.6 Hz), 3.96 (3H, s), 6.76 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.83

(1H, td, J = 7.4, 1.0 Hz), 7.09-7.15 (2H, m), 7.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 25

3- [4- [2- (2-メトキシフェノキシ) エチル] ピペリジノ] メチルー 2-メトキシピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 141 mg および 4- [2- (2-メトキシフェノキシ) エチル] ピペリジン塩酸塩 231 mg から標記化合物 180 mg (収率 59%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.36-1.48 (2H, m), 1.50-1.62 (1H, m), 1.68-1.76 (2H, m), 1.80 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.07-2.16 (2H, m), 2.97-3.05 (2H, m), 3.67 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.05 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.86-6.94 (4H, m), 7.98 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 26

3- [3- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー 2-メトキシピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 144 mg および 3- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジン塩酸塩 205 mg から標記化合物 170 mg (収率 62%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.10-1.22 (1H, m), 1.64-1.73 (2H, m), 1.78-1.86 (1H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.12-2.29 (2H, m), 2.88-2.95 (1H, m), 3.07-3.14 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.85-3.93 (2H, m), 3.96 (3H, s), 6.84-6.96 (2H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 7.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 27

2-メトキシ-3- [3- (2-メトキシフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルーピラジン

実施例 21 と同様の方法で 3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 18

1 mg および 3- (2-メトキシフェノキシメチル) ピペリジン 247 mg から
標記化合物 309 mg (収率 80%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.07-1.18 (1H, m), 1.62-1.72 (2H, m),
1.80-1.88 (1H, m), 1.98-2.32 (3H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 3.10-3.16 (1H, m), 3.67
5 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.72 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.83 (3H, s), 3.84-3.90 (2H, m),
3.96 (3H, s), 6.85-6.92 (4H, m), 7.98 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.8
Hz).

実施例 28

1- (2-メトキシフェニル) -2- [1- (3-メトキシピラジン-2-イル)
10 メチルピペリジン-4-イル] エタノン

実施例 21 と同様の方法で 3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 14
6 mg および 1- (2-メトキシフェニル) -2- (ピペリジン-4-イル) エ
タノン 206 mg から標記化合物 211 mg (収率 67%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.35-1.47 (2H, m), 1.66-1.74 (2H, m),
15 1.90-2.02 (1H, m), 2.09-2.18 (2H, m), 2.89 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.94-3.01 (2H, m),
3.67 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.99 (1H, td, J =
7.4, 1.2 Hz), 7.44 (1H, ddd, J = 8.4, 7.4, 1.8 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 7.4, 1.8 Hz),
7.98 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 29

2-メトキシ-3- [4- (2-メトキシフェノキシメチル) ピペリジノ] メチ
20 ルーピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 138
mg および 4- (2-メトキシフェノキシメチル) ピペリジン塩酸塩 215 mg
から標記化合物 148 mg (収率 52%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.42-1.54 (2H, m), 1.82-1.98 (3H, m),
25 2.11-2.20 (2H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 3.69 (2H, s), 3.85 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.85

(3H, s), 3.98 (3H, s), 6.85-6.94 (4H, m), 7.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 3 0

3 - (2 - フルオロベンジル) - 8 - (2 - メトキシ - 3 - ピリジニルメチル)
- 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカ - 2 - オン

実施例 1 と同様の方法で 2 - メトキシピリジン - 3 - カルボキサルデヒド 21 mg および 3 - (2 - フルオロベンジル) - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカ - 2 - オン塩酸塩 41 mg から標記化合物 14 mg (収率 27%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.70-1.80 (2H, m), 1.88-1.95 (2H, m), 2.52-2.65 (4H, m), 3.19 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.86 (1H, dd, J = 7.2, 5.2 Hz), 7.07 (1H, ddd, J = 9.8, 8.4, 1.2 Hz), 7.14 (1H, td, J = 3.6, 1.2 Hz), 7.27-7.37 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz).

実施例 3 1

3 - [4 - (2 - フルオロベンジルオキシ) ピペリジノ] メチルー 2 - メトキシ
ピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサルデヒド 148 mg および 4 - (2 - フルオロベンジルオキシ) ピペリジン塩酸塩 212 mg から標記化合物 210 mg (収率 73%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.70-1.80 (2H, m), 1.90-1.99 (2H, m), 2.28-2.37 (2H, m), 2.84-2.93 (2H, m), 3.42-3.49 (1H, m), 3.69 (2H, s), 3.97 (3H, s), 4.60 (2H, s), 7.02 (1H, ddd, J = 9.6, 8.0, 1.0 Hz), 7.13 (1H, td, J = 8.0, 1.0 Hz), 7.22-7.28 (1H, m), 7.45 (1H, td, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 3 2

3- [4- [2- (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル) エチル] ピペリ
ジノ] メチルー2-メトキシピラジン

実施例 2 1 と同様の方法で 3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 1 5
3 m g および 4- [2- (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル) エチル]
5 ピペリジン 2 0 7 m g から標記化合物 2 4 9 m g (収率 7 9 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.22-1.43 (3H, m), 1.50-1.60 (2H, m),
1.68-1.76 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.53-2.60 (2H, m), 2.97-3.03 (2H, m), 3.20
(2H, t, J = 8.8 Hz), 3.66 (2H, s), 3.97 (3H, s), 4.53 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.76 (1H, t,
J = 7.4 Hz), 6.90-6.94 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J = 7.4, 1.2 Hz), 7.98 (1H, d, J =
10 2.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 3 3

2-tert-ブトキシ-3- [3- [2- (2-フルオロフェノキシ) エチル]
アゼチジン-1-イル] メチルーピラジン

実施例 2 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサル
15 デヒド 8 4 m g および 3- [2- (2-フルオロフェノキシ) エチル] アゼチジ
ン 7 6 m g から標記化合物 5 4 m g (収率 3 9 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.60 (9H, s), 2.08 (2H, q, J = 6.4 Hz),
2.72-2.82 (1H, m), 3.07 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.70 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.72 (2H, s),
3.99 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.85-6.96 (2H, m), 7.01-7.09 (2H, m), 7.89 (1H, d, J =
20 2.8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 3 4

2-tert-ブトキシ-3- [4- (2-クロロフェノキシメチル) ピペリジ
ノ] メチルーピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
25 ヒド 1 5 0 m g および 4- (2-クロロフェノキシメチル) ピペリジン塩酸塩 2
6 0 m g から標記化合物 2 2 9 m g (収率 7 1 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.42-1.55 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.83-1.94 (3H, m), 2.13-2.22 (2H, m), 3.01-3.07 (2H, m), 3.67 (2H, s), 3.85 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.84-6.91 (2H, m), 7.19 (1H, ddd, J = 8.4, 7.6, 1.6 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.8 Hz).

5 実施例 3 5

2-tert-ブトキシ-3-[4-(3-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]メチルピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
ヒド 150mg および 4-(3-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン塩酸塩
243mg から標記化合物 223mg (収率 72%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.41-1.53 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.74-1.84 (3H, m), 2.11-2.19 (2H, m), 3.01-3.07 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.77 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.56-6.68 (3H, m), 7.20 (1H, dt, J = 8.4, 6.8 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.8 Hz).

15 実施例 3 6

2-tert-ブトキシ-3-[4-(2,4-ジフルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]メチルピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
ヒド 150mg および 4-(2,4-ジフルオロフェノキシメチル)ピペリジン
塩酸塩 261mg から標記化合物 183mg (収率 56%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.39-1.52 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.78-1.86 (3H, m), 2.11-2.19 (2H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.81 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.73-6.79 (1H, m), 6.81-6.92 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.8 Hz).

25 実施例 3 7

2-tert-ブトキシ-3-[4-(2-エトキシフェノキシメチル)ピペリ

ジノ] メチルーピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
 ヒド 150 mg および 4-(2-エトキシフェノキシメチル) ピペリジン塩酸塩
 270 mg から標記化合物 178 mg (収率 54%) を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.39-1.51 (2H, m), 1.41 (3H, t, $J = 6.8$ Hz),
 1.60 (9H, s), 1.82-1.94 (3H, m), 2.11-2.20 (2H, m), 3.00-3.06 (2H, m), 3.65 (2H,
 s), 3.83 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.06 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 6.88 (4H, s), 7.92 (1H, d, J
 $= 2.8$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

実施例 38

10 2-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-
 -イル] メトキシ-ベンゾニトリル

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
 ヒド 150 mg および 4-(2-シアノフェノキシメチル) ピペリジン塩酸塩 2
 50 mg から標記化合物 180 mg (収率 57%) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.39-1.52 (2H, m), 1.61 (9H, s), 1.85-1.97
 (3H, m), 2.13-2.22 (2H, m), 3.01-3.08 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.88 (2H, d, $J = 6.4$
 Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.98 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.51 (1H, ddd, $J = 8.4, 7.6,$
 1.2 Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.05 (1H, d, $J =$
 2.8 Hz).

20 実施例 39

2-tert-ブトキシ-3-[4-[2-(トリフルオロメトキシ) フェノキ
 シメチル] ピペリジノ] メチルーピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
 ヒド 150 mg および 4-[2-(トリフルオロメトキシ) フェノキシメチル]
 25 ピペリジン塩酸塩 270 mg から標記化合物 292 mg (収率 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.39-1.52 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.80-1.92

(3H, m), 2.13-2.22 (2H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.83 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.92 (1H, dt, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.19-7.25 (2H, m), 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 4 0

5 2-tert-ブトキシ-3-[4-[(2-フルオロフェニル)エチニル]ピペリジノ]メチルピラジン

実施例 6 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 200 mg および 4-[(2-フルオロフェニル)エチニル]ピペリジン 269 mg から標記化合物 338 mg (収率 84%) を得た。

10 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.60 (9H, s), 1.75-1.87 (2H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 2.34-2.44 (2H, m), 2.62-2.71 (1H, m), 2.83-2.91 (2H, m), 3.65 (2H, s), 7.01-7.08 (2H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 4 1

15 (E)-2-tert-ブトキシ-3-[4-[2-(2-メチルフェニル)ビニル]ピペリジノ]メチルピラジン

実施例 6 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 150 mg および (E)-4-[2-(2-メチルフェニル)ビニル]ピペリジン 200 mg から標記化合物 289 mg (収率 95%) を得た。

20 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.56-1.68 (2H, m), 1.61 (9H, s), 1.72-1.79 (2H, m), 2.10-2.23 (3H, m), 2.31 (3H, s), 3.00-3.06 (2H, m), 3.66 (2H, s), 6.04 (1H, dd, J = 16.0, 7.2 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 16.0, 0.8 Hz), 7.08-7.17 (3H, m), 7.40 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 4 2

25 2-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-(2-クロロフェニル)エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
ヒド 150 mg および 1-(2-クロロフェニル)-2-(ピペリジン-4-イ
ル) エタノン塩酸塩 271 mg から標記化合物 224 mg (収率 67%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.35-1.47 (2H, m), 1.59 (9H, s), 1.69-1.77
(2H, m), 1.92-2.03 (1H, m), 2.15 (2H, dt, J = 12.0, 2.4 Hz), 2.86 (2H, d, J = 6.8
Hz), 2.93-2.99 (2H, m), 3.62 (2H, s), 7.28-7.42 (4H, m), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz),
8.04 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 43

(E)-2-tert-ブトキシ-3-[4-[2-(3-フルオロフェニル)
ビニル]ピペリジノ]メチルーピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
ヒド 177 mg および (E)-4-[2-(3-フルオロフェニル)ビニル]ピ
ペリジン塩酸塩 146 mg から標記化合物 191 mg (収率 71%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.54-1.66 (2H, m), 1.61 (9H, s), 1.70-1.78
(2H, m), 2.08-2.23 (3H, m), 3.00-3.06 (2H, m), 3.66 (2H, s), 6.18 (1H, dd, J =
16.0, 7.2 Hz), 6.33 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.88 (1H, dt, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.04 (1H,
dt, J = 10.4, 2.0 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.94 (1H, d, J =
2.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 44

2-tert-ブトキシ-3-[4-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]
ピペリジノ]メチルーピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
ヒド 180 mg および 4-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン
塩酸塩 257 mg から標記化合物 275 mg (収率 75%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.20-1.44 (3H, m), 1.50-1.58 (2H, m), 1.60
(9H, s), 1.68-1.76 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.60-2.67 (2H, m), 2.95-3.02 (2H,

m), 3.63 (2H, s), 6.98 (1H, ddd, J = 10.4, 8.0, 1.2 Hz), 7.04 (1H, dt, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.11-7.19 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 4 5

2-tert-ブトキシ-3-[4-(フェノキシメチル)ピペリジノ]メチル
ーピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
 ヒド 150 mg および 4-(フェノキシメチル)ピペリジン塩酸塩 209 mg か
 ら標記化合物 217 mg (収率 74%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.41-1.54 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.75-1.86
 (3H, m), 2.11-2.20 (2H, m), 3.01-3.07 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.79 (2H, d, J = 6.0
 Hz), 6.86-6.95 (3H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.05 (1H, d,
 J = 2.8 Hz).

実施例 4 6

2-tert-ブトキシ-3-[4-(4-フルオロフェノキシメチル)ピペリ
ジノ]メチルーピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
 ヒド 150 mg および 4-(4-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン塩酸塩
 226 mg から標記化合物 204 mg (収率 66%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.40-1.53 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.70-1.84
 (3H, m), 2.11-2.19 (2H, m), 3.01-3.07 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.74 (2H, d, J = 6.0
 Hz), 6.77-6.84 (2H, m), 6.92-6.98 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.05 (1H, d,
 J = 2.8 Hz).

実施例 4 7

2-tert-ブトキシ-3-[4-(2, 6-ジフルオロフェノキシメチル)
ピペリジノ]メチルーピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ

ヒド 150 mg および 4- (2, 6-ジフルオロフェノキシメチル) ピペリジン
塩酸塩 242 mg から標記化合物 214 mg (収率 66%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.38-1.50 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.74-1.88
(3H, m), 2.11-2.19 (2H, m), 2.99-3.06 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.95 (2H, d, J = 6.4
Hz), 6.82-6.96 (3H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 48

2-tert-ブトキシ-3-[4-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリ
ジノ] メチルキノキサリン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシキノキサリン-2-カルボキサ
ルデヒド 150 mg および 4- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジン塩
酸塩 176 mg から標記化合物 174 mg (収率 63%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.43-1.56 (2H, m), 1.71 (9H, s), 1.82-1.94
(3H, m), 2.19-2.28 (2H, m), 3.12-3.19 (2H, m), 3.81 (2H, s), 3.86 (2H, d, J = 6.4
Hz), 6.84-6.90 (1H, m), 6.95 (1H, dt, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.01-7.09 (2H, m), 7.49
(1H, ddd, J = 8.4, 7.2, 1.6 Hz), 7.58 (1H, ddd, J = 8.4, 7.2, 1.6 Hz), 7.76 (1H,
ddd, J = 7.2, 1.6, 0.4 Hz), 8.00 (1H, ddd, J = 7.2, 1.6, 0.4 Hz).

実施例 49

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-キノキサリニルメチル) ピペリジン
-4-イル]-2-(2-フルオロフェニル) エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシキノキサリン-2-カルボキサ
ルデヒド 150 mg および 2- (2-フルオロフェニル) -1- (ピペリジン-
4-イル) エタノン塩酸塩 185 mg から標記化合物 150 mg (収率 53%)
を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.70 (9H, s), 1.75-1.92 (4H, m), 2.21-2.30
(2H, m), 2.42-2.51 (1H, m), 3.10-3.17 (2H, m), 3.78 (4H, s), 7.01-7.11 (2H, m),
7.16 (1H, dt, J = 7.6, 2.8 Hz), 7.21-7.28 (1H, m), 7.50 (1H, ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2

Hz), 7.59 (1H, ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz).

実施例 50

2-tert-ブトキシ-3-[4-[2-(2-フルオロフェニル)-1-メ
トキシエチル]ピペリジノ]メチルピラジン

実施例 21 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサル
 デヒド 93 mg および 4-[2-(2-フルオロフェニル)-1-メトキシエチ
 ル]ピペリジン 102 mg から標記化合物 138 mg (収率 80%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.38-1.68 (4H, m), 1.60 (9H, s), 1.76-1.82
 (1H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J = 14.4, 8.8 Hz), 2.90 (1H, dd, J =
 14.4, 5.6 Hz), 3.00-3.08 (2H, m), 3.14-3.21 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.63 (2H, s),
 7.00 (1H, ddd, J = 9.2, 8.0, 1.2 Hz), 7.05 (1H, td, J = 7.4, 1.2 Hz), 7.15-7.22 (1H,
 m), 7.22-7.27 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 51

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)ピペリジン-3
-イル]-2-(2-フルオロフェニル)エタノン

製造例 116 と同様の方法で 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペ
 リジン-3-イル]-2-(2-フルオロフェニル)エタノン 564 mg から 2-
 (2-フルオロフェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)エタノン 398 m
 g (収率 100%) を得た。

実施例 21 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサル
 デヒド 156 mg および 2-(2-フルオロフェニル)-1-(ピペリジン-3
 -イル)エタノン 160 mg から標記化合物 193 mg (収率 69%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.35-1.47 (1H, m), 1.55-1.77 (2H, m), 1.59
 (9H, s), 1.88-1.96 (1H, m), 2.09-2.18 (1H, m), 2.25-2.34 (1H, m), 2.79-2.83 (2H,
 m), 3.04-3.10 (1H, m), 3.66 (2H, s), 3.75 (2H, s), 7.03 (1H, ddd, J = 9.6, 7.8, 1.2

Hz), 7.07 (1H, td, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.12 (1H, td, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.20-7.28 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 5 2

2-tert-ブトキシ-3-[4-(2-メチル-5-フェニルピロール-1-イル)メチル-ピペリジノ]メチル-ピラジン

実施例 6 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 160 mg および 4-(2-フェニル-5-メチルピロール-1-イル)メチル-ピペリジン 103 mg から標記化合物 110 mg (収率 65%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.08 (2H, ddd, J = 25, 12.4, 4 Hz), 1.23-1.29 (2H, m), 1.34-1.48 (1H, m), 1.55 (9H, s), 1.85 (2H, td, J = 11.8, 2.4 Hz), 2.29 (3H, s), 2.83 (2H, d, J = 11.6 Hz), 3.52 (2H, s), 3.83 (2H, d, J = 11.2 Hz), 5.94 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.06 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.30-7.38 (4H, m), 7.88 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.6 Hz).

実施例 5 3

2-tert-ブトキシ-3-[4-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジノ]メチル-ピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 105 mg および 4-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン塩酸塩 115 mg から標記化合物 60 mg (収率 32%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.61 (9H, s), 2.02-2.17 (4H, m), 2.34 (2H, td, J = 11.2, 2.8 Hz), 2.96-3.04 (1H, m), 3.04-3.09 (2H, m), 3.68 (2H, s), 7.44-7.52 (3H, m), 7.95 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.04-8.09 (3H, m).

実施例 5 4

2-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)ピペリジン-4-イル]-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン

実施例 6 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジニン-2-カルボキサルデ
ヒド 129 mg および 4-フルオロ-2-(ピペリジン-4-イル)-2,3-
ジヒドロイソインドール-1-オン 148 mg から標記化合物 40 mg (収率 1
7%) を得た。

5 1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.61 (9H, s), 1.78-1.83 (2H, m), 1.92 (2H,
ddd, J = 15.6, 12.0, 3.6 Hz), 2.33 (2H, td, J = 11.8, 2.2 Hz), 3.08-3.15 (2H, m),
3.69 (2H, s), 4.29 (1H, tt, J = 12.0, 4.4 Hz), 4.35 (2H, s), 7.08 (1H, t, J = 8.8 Hz),
7.22 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.43-7.54 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.06 (1H, d,
J = 2.4 Hz).

10 実施例 55

2-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)ピペリジン-4-
イル]メチル-4-フルオロイソインドール-1,3-ジオン

15 実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジニン-2-カルボキサルデ
ヒド 109 mg および 4-フルオロ-2-(ピペリジン-4-イルメチル)-イ
ソインドール-1,3-ジオン塩酸塩 150 mg から標記化合物 76 mg (収率
36%) を得た。

20 1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.43 (2H, ddd, J = 24.8, 12.8, 3.6 Hz), 1.58
(9H, s), 1.60-1.66 (1H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 2.07 (2H, td, J = 11.6, 2.2 Hz),
2.94-3.20 (2H, m), 3.58 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.61 (2H, s), 7.34-7.39 (1H, m), 7.65
(1H, d, J = 6.4 Hz), 7.71 (1H, ddd, J = 8.4, 7.6, 4.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.8 Hz),
8.02 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 56

2-tert-ブトキシ-3-[4-[3-(2-フルオロフェニル)-1,2,
4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジノ]メチルピラジン

25 実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジニン-2-カルボキサルデ
ヒド 57 mg および 4-[3-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサ

ジアゾール-5-イル] ピペリジン塩酸塩 69 mg から標記化合物 61 mg (収率 61%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.61 (9H, s), 2.03-2.17 (4H, m), 2.34 (2H, td, J = 11.4, 3.0 Hz), 2.97-3.10 (3H, m), 3.69 (2H, s), 7.22 (1H, ddd, J = 10.4, 8.0, 1.0 Hz), 7.27 (1H, td, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.45-7.51 (1H, m), 7.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.02-8.07 (2H, m).

実施例 57

2-tert-ブトキシ-3-[4-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジノ]メチルピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 41 mg および 4-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン塩酸塩 50 mg から標記化合物 12 mg (収率 17%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.61 (9H, s), 2.01-2.16 (4H, m), 2.34 (2H, td, J = 11.4, 3.0 Hz), 2.96-3.04 (1H, m), 3.04-3.10 (2H, m), 3.69 (2H, s), 7.19 (1H, tdd, J = 8.4, 2.8, 1.2 Hz), 7.44 (1H, td, J = 7.8, 5.6 Hz), 7.77 (1H, ddd, J = 6.2, 2.4, 1.2 Hz), 7.86 (1H, ddd, J = 8.0, 1.6, 1.2 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 58

2-tert-ブトキシ-3-[4-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジノ]メチルピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 22 mg および 4-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン塩酸塩 22 mg から標記化合物 16 mg (収率 50%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.61 (9H, s), 2.01-2.15 (4H, m), 2.32 (2H, td,

J = 11.6, 2.8 Hz), 2.95-3.03 (1H, m), 3.04-3.12 (2H, m), 3.69 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.95 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.06-8.09 (2H, m).

実施例 59

2-tert-ブトキシ-3-[2-[2-(2-フルオロフェノキシ)エチル]
 5 ピペリジノ]メチル-ピラジン

実施例 6 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 63 mg および 2-[2-(2-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン 60 mg から標記化合物 15 mg (収率 14%) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.59 (9H, s), 1.36-1.62 (3H, m), 1.63-1.81
 10 (3H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 2.26-2.34 (1H, m), 2.39 (1H, quintet, J = 6.2 Hz), 2.68-2.73 (1H, m), 2.95 (1H, tt, J = 12.4, 4.8 Hz), 3.61 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.97 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.07-4.13 (2H, m), 6.82-6.88 (1H, m), 6.93-7.07 (3H, m), 7.87 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 60

15 1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-(2-フルオロフェニル)エタノン

2-(2-フルオロフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル)エタノン塩酸塩 295 mg をジクロロメタン 6 ml に懸濁し、氷冷攪拌下 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 247 mg およびトリアセトキシ水素化ホ
 20 ウ素ナトリウム 364 mg を加え、室温で 3.5 日攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム溶液を加えアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 334 mg (収率 76%) を得た。

25 1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.60 (9H, s), 1.73-1.90 (4H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.99-3.06 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.77 (2H, s), 7.04

(1H, ddd, J = 9.6, 7.8, 1.2 Hz), 7.09 (1H, td, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.15 (1H, td, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.21-7.28 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 6 1

- 5 1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] -2- (2-クロロフェニル) エタノン
- 1- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2- (2-クロロフェニル) エタノン 252 mg を 1, 2-ジクロロエタン 3 ml に溶解し、氷冷撹拌下 1-クロロエチル クロロホルメート 0.1 ml を加え 1 時間加熱還流した。反応液を減
- 10 圧下濃縮し、残渣にメタノール 3 ml を加えさらに 30 分間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え析出物を濾取し、4- (2-クロロフェニルアセチル) ピペリジン塩酸塩 171 mg を得た。4- (2-クロロフェニルアセチル) ピペリジン塩酸塩 98 mg をジクロロメタン 3 ml に懸濁し、氷
- 15 冷撹拌下 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 77 mg およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 114 mg を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム溶液を加えアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 112 mg (収率 78%) を得た。
- 20 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.60 (9H, s), 1.74-1.92 (4H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.42-2.50 (1H, m), 3.00-3.06 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.88 (2H, s), 7.16-7.23 (3H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 6 2

- 25 1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] -2- (2, 5-ジフルオロフェニル) エタノン

実施例 6 1 と同様の方法で 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(2,5-ジフルオロフェニル) エタノン 215 mg から標記化合物 162 mg (収率 62%、2 工程) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.60 (9H, s), 1.74-1.91 (4H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 3.00-3.06 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.75 (2H, d, J = 1.2 Hz), 6.85-6.96 (2H, m), 6.96-7.03 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 6 3

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-(3-メチルフェニル) エタノン

実施例 6 1 と同様の方法で 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(3-メチルフェニル) エタノン 241 mg から標記化合物 108 mg (収率 36%、2 工程) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.59 (9H, s), 1.69-1.84 (4H, m), 2.10-2.18 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.36-2.45 (1H, m), 2.96-3.04 (2H, m), 3.62 (2H, s), 3.69 (2H, s), 6.95-7.00 (2H, m), 7.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 6 4

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-(3-フルオロフェニル) エタノン

実施例 6 1 と同様の方法で 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(3-フルオロフェニル) エタノン 283 mg から標記化合物 132 mg (収率 38%、2 工程) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.60 (9H, s), 1.70-1.85 (4H, m), 2.11-2.20 (2H, m), 2.36-2.46 (1H, m), 2.98-3.05 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.73 (2H, s), 6.87-6.98 (3H, m), 7.24-7.32 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.03 (1H, d, J =

2.8 Hz).

実施例 6 5

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-(2,6-ジフルオロフェニル) エタノン

- 5 実施例 6 1 と同様の方法で 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)エタノン 65 mg から標記化合物 43 mg (収率 54%, 2 工程) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.60 (9H, s), 1.78-1.94 (4H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.42-2.52 (1H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.81 (2H, s),
10 6.83-6.92 (2H, m), 7.17-7.26 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 6 6

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-(2-メチルフェニル) エタノン

- 15 2-(2-メチルフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル) エタノン塩酸塩 150 mg をジクロロメタン 3 ml に懸濁し、氷冷攪拌下 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサリデヒド 128 mg およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 188 mg を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム溶液を加えアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 153 mg (収率 68%) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.59 (9H, s), 1.74-1.84 (4H, m), 2.11-2.20 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.37-2.46 (1H, m), 2.98-3.05 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.75 (2H, s), 7.04-7.10 (1H, m), 7.12-7.20 (3H, m), 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 6 7

2-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル]-1-(3-クロロ-2-チエニル) エタノン

5 実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 160 mg および 1-(3-クロロ-2-チエニル)-2-(ピペリジン-4-イル) エタノン塩酸塩 207 mg から標記化合物 226 mg (収率 75%) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.38-1.50 (2H, m), 1.59 (9H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 1.93-2.07 (1H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 2.92 (2H, d, J = 6.8 Hz),
10 2.93-3.00 (2H, m), 3.63 (2H, s), 7.02 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz).

実施例 6 8

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-(2,3-ジフルオロフェニル) エタノン

15 実施例 21 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 45 mg および 2-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル) エタノン 50 mg から標記化合物 44 mg (収率 52%) を得た。
1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.60 (9H, s), 1.68-1.90 (4H, m), 2.15-2.23 (2H, m), 2.41-2.49 (1H, m), 3.01-3.06 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.80 (2H, s),
20 6.88-6.92 (1H, m), 6.99-7.11 (2H, m), 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 6 9

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-フェニルエタノン

25 実施例 21 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 64 mg および 2-フェニル-1-(ピペリジン-4-イル) エタノン 6

0 m g から標記化合物 5 4 m g (収率 5 0 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.59 (9H, s), 1.60-1.65 (1H, m), 1.69-1.81 (4H, m), 2.16 (2H, dt, J = 11.2, 4 Hz), 2.37-2.45 (1H, m), 3.00 (1H, td, J = 11.6, 3 Hz), 3.62 (2H, s), 3.73 (2H, s), 7.16-7.19 (2H, m), 7.29-7.34 (3H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.6 Hz).

実施例 7 0

1 - [1 - (3 - t e r t - ブトキシ - 2 - ピラジニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) エタノン

実施例 2 1 と同様の方法で 3 - t e r t - ブトキシピラジン - 2 - カルボキサリ
デヒド 3 0 m g および 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (ピペリジン
- 4 - イル) エタノン 3 3 m g から標記化合物 3 3 m g (収率 5 7 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.60 (9H, s), 1.74-1.89 (4H, m), 2.18 (2H, dt, J = 11.6, 2.8 Hz), 2.39-2.47 (1H, m), 3.03 (2H, td, J = 12.0, 3.2 Hz), 3.64 (2H, s), 3.73 (2H, s), 6.78-6.86 (2H, m), 7.08-7.14 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 7 1

1 - (3 - t e r t - ブトキシ - 2 - ピラジニルメチル) - 4 - (2 - メチルフ
エノキシメチル) ピペリジン - 4 - オール

1 - (t r e t - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (2 - メチルフ
エノキシメチル) ピペリジン 1 5 4 m g に 4 N 塩化水素 - 酢酸エチル 5 m l を加
え、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、4 - ヒドロキシ - 4 - (2 - メ
チルフエノキシメチル) ピペリジン塩酸塩 1 2 3 m g (収率 1 0 0 %) を得た。

実施例 1 と同様の方法で 3 - t e r t - ブトキシピラジン - 2 - カルボキサリ
デヒド 2 9 m g および 4 - ヒドロキシ - 4 - (2 - メチルフエノキシメチル) ピペ
リジン塩酸塩 4 1 m g から標記化合物 2 8 m g (収率 4 6 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.59 (9H, s), 1.76-1.89 (4H, m), 2.24 (3H, s),

2.59 (2H, td, J = 11.2, 3.6 Hz), 2.81 (2H, dt, J = 12.0, 3.5 Hz), 3.70 (2H, s), 3.81 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.86-6.90 (1H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.93 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.6 Hz).

実施例 7 2

5 1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン-4-オール

実施例 7 1 と同様の方法で 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-フルオロフェノキシメチル)-4-ヒドロキシピペリジン 103 mg から 4-(2-フルオロフェノキシメチル)-4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 98 mg (収率 100%) を得た。

次に 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサリド 25 mg および 4-(2-フルオロフェノキシメチル)-4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 40 mg から標記化合物 27 mg (収率 45%) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.61 (9H, s), 1.76-1.87 (4H, m), 2.58 (2H, td, J = 10.6, 4.8 Hz), 2.80 (2H, dt, J = 11.6, 3.6 Hz), 3.69 (2H, s), 3.86 (2H, s), 6.88-6.98 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.93 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.6 Hz).

実施例 7 3

20 1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-4-(2-メチル-5-フェニルピロール-1-イル)メチルピペリジン-4-オール

実施例 6 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサリド 23 mg および 4-ヒドロキシ-4-(2-フェニル-5-メチルピロール-1-イル)メチルピペリジン 35 mg から標記化合物 43 mg (収率 76%) を得た。

25 1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.20-1.60 (6H, m), 1.55 (9H, s), 2.20-2.29 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.53-2.65 (2H, m), 3.53 (2H, s), 5.90 (1H, d, J = 3.6 Hz),

6.10 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.30-7.37 (4H, m), 7.88 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.6 Hz).

実施例 7 4

N-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-4-ヒドロキシ
シピペリジン-4-イル]メチル-2-フルオロベンズアミド

実施例 6 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
 ヒド 23 mg および 2-フルオロ-N-(4-ヒドロキシシピペリジン-4-イル)
 メチル-ベンズアミド 21 mg から標記化合物 18 mg (収率 52%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.59 (9H, s), 1.64-1.69 (2H, m), 1.72-1.80
 (2H, m), 2.55 (2H, td, J = 11.2, 3.2 Hz), 2.72-2.78 (2H, m), 3.50 (2H, d, J = 6.0
 Hz), 3.68 (2H, s), 6.62 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.41-7.46 (2H, m), 7.48-7.53 (1H, m),
 7.77-7.80 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.6 Hz).

実施例 7 5

N-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-4-ヒドロキシ
シピペリジン-4-イル]メチル-2-フルオロ-N-(2-フルオロベンゾイ
ル)ベンズアミド

実施例 6 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
 ヒド 9 mg および 2-フルオロ-N-(2-フルオロベンゾイル)-N-(4-
 ヒドロキシシピペリジン-4-イル)メチル-ベンズアミド 15 mg から標記化合
 物 7 mg (収率 32%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.58 (9H, s), 1.92-2.00 (2H, m), 2.39 (2H, d,
 J = 10.0Hz), 2.57 (2H, t, J = 10.2 Hz), 2.80-2.86 (2H, m), 3.67 (2H, s), 4.08-4.09
 (2H, m), 7.07-7.17 (2H, m), 7.20-7.27 (2H, m), 7.42-7.53 (2H, m), 7.90-7.97 (2H,
 m), 8.00-8.08 (2H, m).

実施例 7 6

エチル 1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-4-(2-

フェニルエチル) ピペリジン-4-カルボキシレート

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 40.5 mg および 4-(エトキシカルボニル)-4-(2-フェニルエチル)ピペリジン塩酸塩 446 mg から標記化合物 336 mg (収率 57%) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.59 (9H, s), 1.28 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.60-1.68 (2H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 2.14-2.27 (4H, m), 2.48-2.53 (2H, m), 2.80-2.87 (2H, m), 3.60 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.24-7.29 (3H, m), 7.91 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

実施例 77

- 10 1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-4-[(2-フルオロフェニル)エチニル]ピペリジン-4-オール

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 90 mg および 4-ヒドロキシ-4-[(2-フルオロフェニル)エチニル]ピペリジン塩酸塩 98 mg から標記化合物 102 mg (収率 69%) を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.60 (9H, s), 1.94-2.05 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.59-2.67 (2H, m), 2.82-2.89 (2H, m), 3.70 (2H, s), 7.03-7.11 (2H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.40 (1H, td, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

実施例 78

- 20 1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-4-[(2-メチルフェニル)エチニル]ピペリジン-4-オール

実施例 71 と同様の方法で 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-4-[(2-メチルフェニル)エチニル]ピペリジン 1.22 g から 4-ヒドロキシ-4-[(2-メチルフェニル)エチニル]ピペリジン塩酸塩 1.1 g (収率 100%) を得た。

次に 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 84 mg および

4-ヒドロキシ-4-[(2-メチルフェニル)エチル]ピペリジン塩酸塩 90 mg から標記化合物 103 mg (収率 76%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.60 (9H, s), 1.95-2.01 (2H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.56-2.66 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.70 (2H, s), 7.13 (1H, td, J = 7.2, 2.0 Hz), 7.16-7.24 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 79

1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-4-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-メタノール

実施例 3 と同様の方法でエチル 1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-4-(2-フェニルエチル)-4-ピペリジンカルボキシレート 306 mg から標記化合物 62 mg (収率 23%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.39-1.59 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.64-1.76 (4H, m), 2.49-2.63 (6H, m), 3.55 (2H, s), 3.65 (2H, s), 7.16-7.21 (3H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz).

実施例 80

1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-4-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサリドヒド 54 mg および 4-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 54 mg から標記化合物 19 mg (収率 18%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.60 (9H, s), 1.73-1.84 (4H, m), 2.45-2.54 (4H, m), 2.72-2.80 (4H, m), 3.68 (2H, s), 6.99 (1H, ddd, J = 9.6, 8.0, 0.8 Hz), 7.05 (1H, td, J = 7.4, 1.2 Hz), 7.13-7.21 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 81

1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-4-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジン-4-カルボニトリル

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
ヒド 98 mg および 4-シアノ-4-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリ
ジン塩酸塩 113 mg から標記化合物 55 mg (収率 33%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.61 (9H, s), 1.86 (2H, td, J = 13.2, 3.2 Hz),
2.10 (2H, dd, J = 13.2, 2.2 Hz), 2.54 (2H, td, J = 12.2, 2.2 Hz), 3.03-3.09 (2H, m),
3.72 (2H, s), 4.03 (2H, s), 6.93-7.01 (2H, m), 7.03-7.11 (2H, m), 7.94 (1H, d, J =
2.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 8 2

1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-4-(2-メチルフェノキシメチル) ピペリジン-4-カルボニトリル

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
ヒド 115 mg および 4-シアノ-4-(2-メチルフェノキシメチル) ピペリ
ジン塩酸塩 131 mg から標記化合物 47 mg (収率 24%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.63 (9H, s), 1.86 (2H, td, J = 13.2, 3.5 Hz),
2.10-2.15 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.44-2.60 (2H, m), 3.05-3.10 (2H, m), 3.74 (2H,
s), 3.97 (2H, s), 6.74-6.78 (1H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.96
(1H, d, J = 2.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.6 Hz).

実施例 8 3

1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-4-[2-(2-メチルフェニル)エチル] ピペリジン-4-オール

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
ヒド 119 mg および 4-ヒドロキシ-4-[2-(2-メチルフェニル)エチ
ル] ピペリジン塩酸塩 130 mg から標記化合物 138 mg (収率 71%) を得
た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.60 (9H, s), 1.60-1.72 (4H, m), 1.84 (2H, td, J = 13.6, 4.4 Hz), 2.30 (3H, s), 2.51 (2H, td, J = 11.4, 2.4 Hz), 2.66-2.71 (2H, m), 2.75-2.82 (2H, m), 3.68 (2H, s), 7.07-7.15 (4H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.8 Hz).

5 実施例 8 4

2-tert-ブトキシ-3-[4-フルオロ-4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]メチル-ピラジン

10 実施例 7 1 と同様の方法で 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン 150 mg から 4-フルオロ-4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン塩酸塩 119 mg (収率 100%) を得た。

次に 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 53 mg および 4-フルオロ-4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン塩酸塩 60 mg から標記化合物 18 mg (収率 20%) を得た。

15 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.61 (9H, s), 1.86-1.95 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.49-2.56 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.69 (2H, s), 4.02 (2H, d, J = 18.8 Hz), 6.89-6.96 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.93 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.6 Hz).

実施例 8 5

20 2-tert-ブトキシ-3-[4-(2-フルオロフェノキシメチル)-4-[2-(2-フルオフェニル)エチル]ピペリジノ]メチル-ピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 47 mg および 4-(2-フルオロフェノキシメチル)-4-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン塩酸塩 74 mg から標記化合物 40 mg (収率 40%) を得た。

25 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.60 (9H, s), 1.69-1.87 (6H, m), 2.51-2.65

(6H, m), 3.66 (2H, s), 3.89 (2H, s), 6.84-7.26 (8H, m), 7.90-7.93 (1H, m), 8.03-8.05 (1H, m).

実施例 8 6

2-tert-ブトキシ-3-[4-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-
4-(2-メチルフェノキシメチル)ピペリジノ]メチル-ピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 56 mg および 4-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-(2-メチルフェノキシメチル)ピペリジン塩酸塩 87 mg から標記化合物 21 mg (収率 18%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.60 (9H, s), 1.67-1.87 (6H, m), 2.25 (3H, s), 2.55-2.63 (6H, m), 3.66 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.74-6.91 (2H, m), 6.95-7.04 (2H, m), 7.05-7.22 (4H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.6 Hz).

実施例 8 7

7-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-2-(2-フルオロ
フェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン

実施例 7 1 と同様の方法で 7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-フルオロフェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン 163 mg から 2-(2-フルオロフェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 176 mg を得た。

次に 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 51 mg および 2-(2-フルオロフェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 59 mg から標記化合物 33 mg (収率 38%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.57 (9H, s), 1.66-1.72 (4H, m), 1.94-2.01 (2H, m), 2.35-2.40 (2H, m), 2.45 (2H, brs), 2.51 (2H, brs), 3.60 (2H, s), 4.68 (1H, quintet, J = 6.8 Hz), 6.79 (1H, td, J = 8.2, 1.6 Hz), 6.86 (1H, tdd, J = 7.8, 4.4, 1.6 Hz), 6.99-7.03 (1H, m), 7.06 (1H, ddd, J = 11.4, 7.8, 1.6 Hz), 7.92 (1H, d, J =

2.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 88

2-tert-ブトキシ-3-[4-[2-(2-メチルフェニル)エチル]アゼパン-1-イル]メチルピラジン

5 実施例 21 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサリ
デヒド 105 mg および 4-[2-(2-メチルフェニル)エチル]アゼパン 8
4 mg から標記化合物 109 mg (収率 72%) を得た。

1H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.34-1.52 (4H, m), 1.60 (9H, s), 1.61-1.67
10 (2H, m), 1.71-1.84 (3H, m), 2.29 (3H, s), 2.55-2.59 (2H, m), 2.68 (1H, ddd, J =
13.0, 9.6, 3.0 Hz), 2.76-2.80 (2H, m), 2.88 (1H, ddd, J = 13.0, 7.2, 3.0 Hz),
3.75-3.76 (2H, m), 7.06-7.14 (4H, m), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.02 (1H, d, J =
2.8 Hz).

実施例 89

15 4-tert-ブトキシ-5-[4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリ
ジノ]メチルピリミジン

エチル 4-tert-ブトキシピリミジン-5-カルボキシレート 976 mg
をトルエン 15 ml に溶解し 78℃ に冷却した。攪拌下、水素化ジイソブチル
アルミニウム (1.5M、トルエン溶液) 3.2 ml を滴下し、30 分後、(+)
20 -酒石酸ナトリウムカリウムの水溶液を加え室温で攪拌した。反応液に水を加え
酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネ
シウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、粗 4-tert-ブトキシピリミジン-5
-カルボキサリデヒド 0.85 g を得た。

これをジクロロメタン 5 ml に溶解し、4-(2-フルオロフェノキシメチル)
ピペリジン塩酸塩 200 mg、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 25.9 m
25 g を加え室温で終夜攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エ
チルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム

で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；*n*-ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、標記化合物 167 mg（収率 55%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.34-1.49 (2H, m), 1.63 (9H, s), 1.75-1.92 (3H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.89-2.96 (2H, m), 3.45 (2H, s), 3.86 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.85-6.91 (1H, m), 6.95 (1H, dt, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.01-7.10 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.61 (1H, s).

実施例 90

2-tert-ブトキシ-3-[4-[2-(2-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジノ]メチル-ピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 161 mg および 4-[2-(2-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン塩酸塩 202 mg から標記化合物 244 mg（収率 81%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.34-1.47 (2H, m), 1.50-1.66 (1H, m), 1.60 (9H, s), 1.67-1.80 (4H, m), 2.08-2.17 (2H, m), 2.94-3.03 (2H, m), 3.63 (2H, s), 4.06 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.84-6.91 (1H, m), 6.95 (1H, td, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.01-7.10 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 91

2-tert-ブトキシ-3-[2-[4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]エチル]ピラジン

(Z)-2-tert-ブトキシ-3-(2-メトキシビニル)ピラジン 139 mg、4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン塩酸塩 196 mg をジクロロメタン 5 ml に加え、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 213 mg を加え室温で終夜攪拌した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；

n-ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、標記化合物 26 mg (収率 10%)を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.36-1.48 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.82-1.93 (3H, m), 2.09-2.17 (2H, m), 2.74-2.80 (2H, m), 2.96-3.01 (2H, m), 3.03-3.10 (2H, m), 3.87 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.85-6.91 (1H, m), 6.95 (1H, dt, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.01-7.10 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 9 2

2-tert-ブトキシ-3-[4-(2-フルオロベンジルオキシメチル)ピペリジノ]メチルピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 152 mg および 4-(2-フルオロベンジルオキシメチル)ピペリジン塩酸塩 183 mg から標記化合物 259 mg (収率 95%)を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.30-1.42 (2H, m), 1.55-1.78 (3H, m), 1.60 (9H, s), 2.06-2.16 (2H, m), 2.97-3.04 (2H, m), 3.35 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.64 (2H, s), 4.57 (2H, s), 7.03 (1H, ddd, J = 9.6, 7.8, 1.2 Hz), 7.13 (1H, td, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.22-7.31 (1H, m), 7.42 (1H, td, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 9 3

(E)-2-tert-ブトキシ-3-[4-[2-(3-クロロ-2-チエニル)ビニル]ピペリジノ]メチルピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 175 mg および (E)-4-[2-(3-クロロ-2-チエニル)ビニル]ピペリジン塩酸塩 211 mg から標記化合物 259 mg (収率 80%)を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.53-1.66 (2H, m), 1.61 (9H, s), 1.70-1.78 (2H, m), 2.08-2.22 (3H, m), 2.99-3.05 (2H, m), 3.65 (2H, s), 6.04 (1H, dd, J = 16.0, 7.2 Hz), 6.56 (1H, ddd, J = 16.0, 1.2, 0.8 Hz), 6.83 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.05

(1H, dd, J = 5.4, 0.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 9 4

2-tert-ブトキシ-3-[4-[2-(3-フルオロ-2-チエニル)エチル]ピペリジノ]メチル-ピラジン

5 実施例 2 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 1 1 3 m g および 4-[2-(3-フルオロ-2-チエニル)エチル]ピペリジン 1 1 2 m g から標記化合物 6 9 m g (収率 3 5 %) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.24-1.40 (3H, m), 1.52-1.73 (4H, m), 1.59 (9H, s), 2.03-2.12 (2H, m), 2.70-2.76 (2H, m), 2.94-3.01 (2H, m), 3.62 (2H, s),
10 6.72 (1H, dd, J = 5.6, 0.8 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 5.6, 4.0 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 9 5

(E)-2-tert-ブトキシ-3-[4-[2-(3-フルオロ-2-チエニル)ビニル]ピペリジノ]メチル-ピラジン

15 実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 1 4 7 m g および (E)-4-[2-(3-フルオロ-2-チエニル)ビニル]ピペリジン塩酸塩 1 6 9 m g から標記化合物 2 4 2 m g (収率 9 4 %) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.50-1.64 (2H, m), 1.60 (9H,s), 1.69-1.76 (2H, m), 2.04-2.21 (3H, m), 2.98-3.05 (2H, m), 3.64 (2H, s), 5.93 (1H, dd, J = 16.0, 6.8 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 16.0, 0.8 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 5.6, 0.8 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 5.6, 4.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 9 6

2-tert-ブトキシ-3-[4-[1-(2-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジノ]メチル-ピラジン

25 実施例 2 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサル

デヒド 231 mg および 4- [1- (2-フルオロフェノキシ) エチル] ピペリジン 239 mg から標記化合物 400 mg (収率 96%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.26 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.42-1.58 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.60-1.77 (2H, m), 1.88-1.96 (1H, m), 2.07-2.16 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.64 (2H, s), 4.09-4.16 (1H, m), 6.85-6.91 (1H, m), 6.95 (1H, td, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.00-7.09 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 97

2-tert-ブトキシ-6-[2-[4-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] ピラジン

2-tert-ブトキシ-6-ビニルピラジン 262 mg、4-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジン [CAS No. 63608-34-4] 401 mg をエタノール 3 ml に溶解し 80℃ で 2 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 67 mg (収率 12%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.35-1.48 (2H, m), 1.59 (9H, s), 1.82-1.94 (3H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.73-2.79 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.00-3.06 (2H, m), 3.87 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.85-6.91 (1H, m), 6.95 (1H, dt, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.02-7.10 (2H, m), 7.91 (1H, s), 7.93 (1H, s).

実施例 98

2-tert-ブトキシ-6-[2-[4-(2-メトキシフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] ピラジン

実施例 97 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-ビニルピラジン 418 mg および 4-(2-メトキシフェノキシメチル) ピペリジン [CAS No. 63608-36-6] 510 mg から標記化合物 305 mg (収率 33%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.34-1.46 (2H, m), 1.59 (9H, s), 1.88-1.99

(3H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.73-2.78 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 2.99-3.06 (2H, m), 3.86 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.86 (3H, s), 6.87-9.65 (4H, m), 7.91 (1H, s), 7.93 (1H, s).

実施例 99

5 2-tert-ブトキシ-6-[2-[4-(2,3-ジフルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]エチル]ピラジン

実施例 97 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-ビニルピラジン 384 mg および 4-(2,3-ジフルオロフェノキシメチル)ピペリジン 490 mg から標記化合物 172 mg (収率 19%) を得た。

10 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.36-1.48 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.82-1.94 (3H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 2.74-2.80 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 3.87 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.69-6.80 (2H, m), 6.93-7.00 (1H, m), 7.91 (1H, s), 7.94 (1H, s).

実施例 100

15 2-tert-ブトキシ-6-[2-[4-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]ピペリジノ]エチル]ピラジン

実施例 97 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-ビニルピラジン 311 mg および 4-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン 362 mg から標記化合物 309 mg (収率 47%) を得た。

20 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.24-1.37 (3H, m), 1.53-1.62 (2H, m), 1.59 (9H, s), 1.74-1.82 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 2.63-2.69 (2H, m), 2.70-2.76 (2H, m), 2.84-2.90 (2H, m), 2.95-3.01 (2H, m), 6.97-7.03 (1H, m), 7.05 (1H, dt, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.13-7.21 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.93 (1H, s).

実施例 101

25 2-tert-ブトキシ-6-[2-[4-[(2-フルオロフェニル)エチニル]ピペリジノ]エチル]ピラジン

実施例 97 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-ビニルピラジン 286 mg および 4-[(2-フルオロフェニル) エチニル] ピペリジン 326 mg から標記化合物 59 mg (収率 10%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.59 (9H, s), 1.74-1.85 (2H, m), 1.92-2.01 (2H, m), 2.28-2.40 (2H, m), 2.70 (1H, br s), 2.74-2.91 (6H, m), 7.02-7.09 (2H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.39 (1H, dt, J = 7.2, 1.6 Hz), 7.91 (1H, s), 7.94 (1H, s).

実施例 102

2-tert-ブトキシ-6-[2-[3-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] ピラジン

実施例 97 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-ビニルピラジン 300 mg および 3-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジン 352 mg から標記化合物 160 mg (収率 24%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.12-1.23 (1H, m), 1.59 (9H, s), 1.58-1.68 (1H, m), 1.69-1.85 (2H, m), 1.98-2.22 (3H, m), 2.70-2.84 (5H, m), 3.08 (1H, d, J = 9.6 Hz), 3.88 (1H, dd, J = 9.6, 7.2 Hz), 3.92 (1H, dd, J = 5.6, 9.6 Hz), 6.85-6.92 (1H, m), 6.94 (1H, dt, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.01-7.10 (2H, m), 7.89 (1H, s), 7.92 (1H, s).

実施例 103

2-tert-ブトキシ-6-[2-[4-(2, 6-ジフルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] ピラジン

実施例 97 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-ビニルピラジン 363 mg および 4-(2, 6-ジフルオロフェノキシメチル) ピペリジン 463 mg から標記化合物 316 mg (収率 39%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.34-1.45 (2H, m), 1.59 (9H, s), 1.76-1.93 (3H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.72-2.78 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 2.99-3.06 (2H, m), 3.97 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.83-6.98 (3H, m), 7.91 (1H, s), 7.93 (1H, s).

実施例 104

2-tert-ブトキシ-6-[2-[4-(2,5-ジフルオロフェノキシメチル)ピペリジン]エチル]ピラジン

実施例 97 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-ビニルピラジン 402 mg および 4-(2,5-ジフルオロフェノキシメチル)ピペリジン 504 mg から標記化合物 236 mg (収率 26%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.35-1.49 (2H, m), 1.59 (9H, s), 1.83-1.94 (3H, m), 2.04-2.16 (2H, m), 2.72-2.81 (2H, m), 2.84-2.92 (2H, m), 3.00-3.08 (2H, m), 3.83 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.52-6.59 (1H, m), 6.64-6.70 (1H, m), 6.96-7.04 (1H, m), 7.90 (1H, s), 7.93 (1H, s).

実施例 105

2-[1-[2-(6-tert-ブトキシピラジン-2-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]-1-(2-フルオロフェニル)エタノン

実施例 97 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-ビニルピラジン 295 mg および 1-(2-フルオロフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)エタノン 463 mg から標記化合物 93 mg (収率 14%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.35-1.49 (2H, m), 1.58 (9H, s), 1.75-1.83 (2H, m), 1.94-2.18 (3H, m), 2.67-3.04 (8H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.40-7.48 (1H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.70-7.74(1H, m), 7.90 (1H, s), 7.92 (1H, s).

実施例 106

1-[2-(6-tert-ブトキシピラジン-2-イル)エチル]-4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン-4-オール

実施例 97 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-ビニルピラジン 398 mg および 4-(2-フルオロフェノキシメチル)-4-ヒドロキシピペリジン 503 mg から標記化合物 274 mg (収率 31%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.59 (9H, s), 1.71-1.87 (4H, m), 2.25 (1H, br

s), 2.48-2.57 (2H, m), 2.74-2.84 (4H, m), 2.88-2.92 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.89-7.00 (2H, m), 7.03-7.12 (2H, m), 7.91 (1H, s), 7.94 (1H, s).

実施例 107

7-[2-(6-tert-ブトキシピラジン-2-イル)エチル]-2-(2-フルオロフェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン

実施例 97 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-ビニルピラジン 47 mg および 2-(2-フルオロフェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン 52 mg から標記化合物 7 mg (収率 8%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.59 (9H, s), 1.65-1.71 (4H, m), 1.99 (2H, dd, J = 13.2, 6.4 Hz), 2.36-2.50 (6H, m), 2.71 (2H, dd, J = 9.2, 6.8 Hz), 2.56 (2H, dd, J = 9.2, 6.8 Hz), 4.69 (1H, quintet, J = 6.8 Hz), 6.79 (1H, td, J = 8.4, 7.0 Hz), 6.87 (1H, tdd, J = 7.6, 4.4, 1.6 Hz), 7.01 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.07 (1H, ddd, J = 11.6, 8.0, 1.6 Hz), 7.90 (1H, s), 7.92 (1H, s).

実施例 108

1-[2-(6-tert-ブトキシピラジン-2-イル)エチル]-4-[(2-フルオロフェニル)エチニル]ピペリジン-4-オール

実施例 97 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-ビニルピラジン 110 mg および 4-(2-フルオロフェニル)エチニル-4-ヒドロキシピペリジン 121 mg から標記化合物 146 mg (収率 67%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.58 (9H, s), 1.95 (2H, ddd, J = 13.0, 5.6, 3.6 Hz), 2.04-2.12 (2H, m), 2.56 (2H, t, J = 9.4 Hz), 2.79-2.91 (6H, m), 7.04-7.12 (2H, m), 7.26-7.33 (1H, m), 7.38-7.44 (1H, m), 7.91 (1H, s), 7.93 (1H, s).

実施例 109

2-tert-ブトキシ-4-[2-[4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]エチル]ピリミジン

2-tert-ブトキシ-4-ビニルピリミジン 221 mg および 4-(2-フ

ルオロフェノキシメチル) ピペリジン塩酸塩 200 mg をエタノール 5 ml に溶解し無水炭酸カリウム 123 mg を加え、50 分加熱還流した。反応液に酢酸エチルを加え不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 293 mg (収率 93%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.33-1.48 (2H, m), 1.63 (9H, s), 1.81-1.93 (3H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.74-2.80 (2H, m), 2.84-2.91 (2H, m), 2.98-3.04 (2H, m), 3.86 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.85-6.91 (1H, m), 6.94 (1H, dt, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.01-7.10 (2H, m), 8.32 (1H, d, J = 4.8 Hz).

実施例 110

4-tert-ブトキシ-2-[2-[4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]エチル]ピリミジン

実施例 109 と同様の方法で 4-tert-ブトキシ-2-ビニルピリミジン 221 mg および 4-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジン塩酸塩 200 mg から標記化合物 282 mg (収率 89%) を得た

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.35-1.47 (2H, m), 1.61 (9H, s), 1.82-1.93 (3H, m), 2.06-2.14 (2H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 3.01-3.08 (4H, m), 3.86 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.42 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.84-6.91 (1H, m), 6.95 (1H, dt, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.01-7.10 (2H, m), 8.27 (1H, d, J = 6.0 Hz).

実施例 111

1-[2-(6-tert-ブトキシピリジン-2-イル)エチル]-4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン-4-オール

2-tert-ブトキシ-6-ビニルピリジン 400 mg および 4-(2-フルオロフェノキシメチル)-4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 601 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.44 ml を加え、100℃で 24 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチ

ルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、標記化合物18mg（収率2%）を得た。

5 1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.58 (9H, s), 1.73-1.88 (4H, m), 2.49-2.58 (2H, m), 2.76-2.93 (6H, m), 3.88 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.89-7.00 (2H, m), 7.03-7.12 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.0, 7.6 Hz).

実施例 1 1 2

10 2-tert-ブトキシ-6-[2-[4-(2,4-ジフルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]エチル]ピラジン

実施例 9 7 と同様の方法で2-tert-ブトキシ-6-ビニルピラジン405mgおよび4-(2,4-ジフルオロフェノキシメチル)ピペリジン508mgから標記化合物280mg（収率31%）を得た。

15 1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.35-1.47 (2H, m), 1.59 (9H, s), 1.80-1.91 (3H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.73-2.79 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.00-3.06 (2H, m), 3.83 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.74-6.80 (1H, m), 6.82-6.93 (2H, m), 7.91 (1H, s), 7.93 (1H, s).

実施例 1 1 3

20 (E)-2-tert-ブトキシ-6-[2-[4-[2-(2-フルオロフェニル)ビニル]ピペリジノ]エチル]ピラジン

実施例 1 0 9 と同様の方法で2-tert-ブトキシ-6-ビニルピラジン180mgおよび(E)-4-[2-(2-フルオロフェニル)ビニル]ピペリジン塩酸塩160mgから標記化合物13mg（収率5%）を得た。

25 1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.51-1.64 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.77-1.85 (2H, m), 2.08-2.24 (3H, m), 2.74-2.80 (2H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 6.24 (1H, dd, J = 16.0, 7.2 Hz), 6.55 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.01 (1H, ddd, J =

10.8, 8.4, 1.2 Hz), 7.06 (1H, dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.15-7.20 (1H, m), 7.44 (1H, dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.91 (1H, s), 7.94 (1H, s).

実施例 114

2-tert-ブトキシ-6-[2-[4-(2-クロロフェノキシメチル)ピペリジノ]エチル]ピラジン

2-tert-ブトキシ-6-ビニルピラジン 1.16 g、4-(2-クロロフェノキシメチル)ピペリジン塩酸塩 860 mg、無水炭酸カリウム 0.43 g を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に加え、100°C で 2 日間撹拌した。反応液に氷水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 145 mg (収率 11%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.36-1.50 (2H, m), 1.59 (9H, s), 1.84-1.96 (3H, m), 2.06-2.14 (2H, m), 2.74-2.80 (2H, m), 2.86-2.91 (2H, m), 3.01-3.07 (2H, m), 3.86 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.88 (1H, dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 6.90 (1H, dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.20 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.6, 1.6$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 0.4$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 0.4$ Hz).

実施例 115

2-tert-ブトキシ-6-[2-[4-(2-メチルフェノキシメチル)ピペリジノ]エチル]ピラジン

実施例 114 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-ビニルピラジン 516 mg および 4-(2-メチルフェノキシメチル)ピペリジン塩酸塩 450 mg から標記化合物 152 mg (収率 21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.39-1.52 (2H, m), 1.59 (9H, s), 1.80-1.92 (3H, m), 2.06-2.14 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.74-2.80 (2H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 3.01-3.07 (2H, m), 3.81 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.85 (1H, dt,

$J = 7.6, 0.8 \text{ Hz}$), 7.11-7.17 (2H, m), 7.91 (1H, s), 7.94 (1H, s).

実施例 1 1 6

2-tert-ブトキシ-6-[2-[4-(3-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]エチル]ピラジン

5 実施例 9 7 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-ビニルピラジン 4 7 0 mg および 4-(3-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン 5 4 3 mg から標記化合物 3 0 4 mg (収率 3 0 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.36-1.48 (2H, m), 1.59 (9H, s), 1.76-1.89 (3H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.73-2.79 (2H, m), 2.85-2.92 (2H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 3.79 (2H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 6.58-6.69 (3H, m), 7.21 (1H, dt, $J = 8.4, 6.8 \text{ Hz}$), 7.91 (1H, s), 7.93 (1H, s).

実施例 1 1 7

6-[2-[3-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]エチル]-1H-ピラジン-2-オン

15 2-tert-ブトキシ-6-[2-[3-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]エチル]ピラジン 1 6 0 mg を酢酸エチル 2 ml に溶解し、4 N 塩化水素-酢酸エチル 2 ml を加え、室温で 3 0 分放置した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、活性炭を加え濾過した。

20 濾液を減圧下濃縮し、標記化合物 1 0 8 mg (7 9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.27-1.40 (1H, m), 1.71-1.89 (3H, m), 2.15-2.36 (3H, m), 2.62-2.67 (2H, m), 2.74-2.79 (2H, m), 2.87-2.94 (1H, m), 3.08-3.15 (1H, m), 3.91 (1H, dd, $J = 9.6, 7.2 \text{ Hz}$), 4.01 (1H, dd, $J = 5.2, 9.6 \text{ Hz}$), 6.86-6.92 (1H, m), 6.97-7.08 (3H, m), 7.11 (1H, s), 7.99 (1H, s).

25 実施例 1 1 8

6-[2-[4-ヒドロキシ-4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジ

ノ] エチル] - 1H-ピラジン-2-オン

1-[2-(6-tert-ブトキシピラジン-2-イル) エチル]-4-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジン-4-オール 274 mg を酢酸エチル 3 ml に溶解し、4 N塩化水素-酢酸エチル 3 ml を加え、室温で2時間放置した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチルエーテルを加え濾取し、標記化合物 186 mg (79%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.77-1.87 (2H, m), 1.88-1.95 (2H, m), 2.54-2.68 (4H, m), 2.79-2.84 (2H, m), 2.85-2.92 (2H, m), 3.93 (2H, s), 6.91-7.01 (2H, m), 7.04-7.12 (2H, m), 7.16 (1H, s), 8.01 (1H, s).

実施例 119

6-[2-[2-(2-フルオロフェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナ-7-イル] エチル] - 1H-ピラジン-2-オン

実施例 118 と同様の方法で 7-[2-(6-tert-ブトキシピラジン-2-イル) エチル]-2-(2-フルオロフェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン 7 mg から標記化合物 6 mg (収率 99%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.75-1.78 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.39-2.65 (8H, m), 2.69-2.74 (2H, m), 4.71 (1H, quintet, J=6.8 Hz), 6.79 (1H, td, J=8.2, 1.6 Hz), 6.88 (1H, tdd, J=7.6, 4.4, 1.6 Hz), 7.03 (1H, tt, J=7.6, 1.4 Hz), 7.07 (1H, ddd, J=11.2, 8.0, 1.6 Hz), 7.13 (1H, s), 8.02 (1H, s).

実施例 120

6-[2-[4-ヒドロキシ-4-[(2-フルオロフェニル) エチニル] ピペリジノ] エチル] - 1H-ピラジン-2-オン

実施例 118 と同様の方法で 1-[2-(6-tert-ブトキシピラジン-2-イル) エチル]-4-[(2-フルオロフェニル) エチニル] ピペリジン-4-オール 146 mg から標記化合物 96 mg (収率 77%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)2.03-2.11 (2H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.60-2.68 (4H, m), 2.80 (2H, dd, J = 6.6, 4.6 Hz), 2.85-2.94 (2H, m), 7.08 (1H, ddd, J = 9.2, 8.4, 0.8 Hz), 7.10 (1H, td, J = 7.4, 1.0 Hz), 7.15 (1H, s), 7.28-7.35 (1H, m), 7.43 (1H, td, J = 7.2, 1.6 Hz), 8.03 (1H, s).

5 実施例 1 2 1

1 - (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ピラジニルメチル) - 4 - (2 - メチルフェノキシメチル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル

実施例 1 1 8 と同様の方法で 1 - (3 - tert - ブトキシ - 2 - ピラジニルメチル) - 4 - (2 - メチルフェノキシメチル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル
10 47 mg から標記化合物 37 mg (収率 92%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.89 (2H, td, J = 13.6, 3.4 Hz), 2.17 (2H, d, J = 13.2 Hz), 2.28 (3H, s), 2.65 (2H, t, J = 11.6 Hz), 3.14 (2H, d, J = 12 Hz), 3.86 (2H, s), 3.98 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.13-7.18 (2H, m), 7.40-7.48 (1H, m), 7.62-7.67 (1H, m).

15 実施例 1 2 2

1 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジルメチル) - 4 - (2 - メチルフェノキシメチル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル

1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - シアノ - 4 - (2 - メチルフェノキシメチル) ピペリジン 273 mg に 4N 塩化水素 - 酢酸エチル 10 ml を加え、
20 室温で 6 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、4 - シアノ - 4 - (2 - メチルフェノキシメチル) ピペリジン塩酸塩 336 mg を得た。

4 - シアノ - 4 - (2 - メチルフェノキシメチル) ピペリジン塩酸塩 117 mg および 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサリデヒド [C A S No. 36404-89-4] 70 mg をジクロロメタン 10 ml に加え、
25 室温で 20 分攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 139 mg を加え室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エ

チルおよびクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム-メタノール)で精製し、標記化合物7mg(収率5%)を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3); \delta (\text{ppm}) 1.82 (2\text{H}, \text{td}, J = 13.0, 3.4 \text{ Hz}), 2.12\text{-}2.16 (2\text{H}, \text{m}), 2.28 (\text{s}, 3\text{H}), 2.50\text{-}2.57 (2\text{H}, \text{m}), 3.00 (2\text{H}, \text{d}, J = 9.6 \text{ Hz}), 3.56 (2\text{H}, \text{s}), 3.98 (2\text{H}, \text{s}), 6.31 (1\text{H}, \text{t}, J = 6.6 \text{ Hz}), 6.76 (1\text{H}, \text{d}, J = 8.4 \text{ Hz}), 6.91 (1\text{H}, \text{td}, J = 6.8, 0.8 \text{ Hz}), 7.13\text{-}7.18 (2\text{H}, \text{m}), 7.33 (1\text{H}, \text{dd}, J = 6.4, 2.0 \text{ Hz}), 7.50\text{-}7.52 (1\text{H}, \text{m}).$

実施例 1 2 3

- 10 1 - (2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジルメチル) - 4 - (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジン-4-カルボニトリル

実施例 1 2 2 と同様の方法で4-シアノ-4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン塩酸塩103mgおよび2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサルデヒド61mgから標記化合物8mg(収率6%)を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3); \delta (\text{ppm}) 1.85 (2\text{H}, \text{td}, J = 13.2, 3.2 \text{ Hz}), 2.11 (2\text{H}, \text{d}, J = 13.2 \text{ Hz}), 2.53 (2\text{H}, \text{t}, J = 11.0 \text{ Hz}), 2.96\text{-}3.03 (2\text{H}, \text{m}), 3.56 (2\text{H}, \text{s}), 4.05 (2\text{H}, \text{s}), 6.33 (1\text{H}, \text{d}, J = 6.6 \text{ Hz}), 6.94\text{-}7.02 (2\text{H}, \text{m}), 7.04\text{-}7.12 (2\text{H}, \text{m}), 7.34 (1\text{H}, \text{dd}, J = 6.4, 1.6 \text{ Hz}), 7.52\text{-}7.57 (1\text{H}, \text{m}).$

実施例 1 2 4

- 20 3 - [4-フルオロ-4-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー1H-ピリジン-2-オン

実施例 1 2 2 と同様の方法で4-フルオロ-4-(2-フルオロフェニキシメチル)ピペリジン塩酸塩60mgおよび2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサルデヒド36mgから標記化合物9mg(収率12%)を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3); \delta (\text{ppm}) 1.78\text{-}2.08 (4\text{H}, \text{m}), 2.52 (2\text{H}, \text{t}, J = 11.6 \text{ Hz}), 2.78\text{-}2.83 (2\text{H}, \text{m}), 3.54 (2\text{H}, \text{s}), 4.05 (2\text{H}, \text{d}, J = 18 \text{ Hz}), 6.33 (1\text{H}, \text{t}, J = 6.6 \text{ Hz}),$

6.89-7.11 (4H, m), 7.35 (1H, dd, J = 6.4, 2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 6.8 Hz).

実施例 1 2 5

3-[4-ヒドロキシ-4-[2-(2-メチルフェニル)エチル]ピペリジノ]
メチル-1H-ピリジン-2-オン

- 5 実施例 1 2 2 と同様の方法で 4-ヒドロキシ-4-[2-(2-メチルフェニル)エチル]ピペリジン塩酸塩 1 0 2 m g および 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサリド 6 4 m g から標記化合物 1 0 m g (収率 8 %) を得た。

10 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.71-1.76 (4H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.67-2.79 (4H, m), 2.82-2.91 (2H, m), 3.69 (2H, s), 6.39 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.07-7.14 (4H, m), 7.38 (1H, dd, J = 6.2, 1.8 Hz), 7.74-7.82 (1H, m).

実施例 1 2 6

3-[4-ヒドロキシ-4-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]ピペリジノ]
メチル-1H-ピリジン-2-オン

- 15 実施例 1 2 2 と同様の方法で 4-ヒドロキシ-4-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン塩酸塩 5 1 m g および 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサリド 4 1 m g から標記化合物 4 m g (収率 5 %) を得た。

20 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.60-1.84 (6H, m), 2.51-2.63 (2H, m), 2.73-2.77 (4H, m), 3.57 (2H, s), 6.34 (1H, t, J = 6.6 Hz), 6.97-7.07 (2H, m), 7.13-7.22 (2H, m), 7.34 (1H, td, J = 6.8, 2.0 Hz), 7.58-7.64 (1H, m).

実施例 1 2 7

3-[4-(2-フルオロフェノキシメチル)-4-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]ピペリジノ]
メチル-1H-ピリジン-2-オン

- 25 実施例 1 2 2 と同様の方法で 4-(2-フルオロフェノキシメチル)-4-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン塩酸塩 7 4 m g および 2-オキソ

ー 1', 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサルデヒド 32 mg から標記化合物 6 mg (収率 7%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.69-1.88 (6H, m), 2.58-2.65 (6H, m), 3.53 (2H, s), 3.92 (2H, s), 6.35 (1H, t, J = 6.6 Hz), 6.85-6.93 (1H, m), 6.95-7.09 (5H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.56-7.61 (1H, m).

実施例 128

3-[4-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-(2-メチルフェノキシメチル)ピペリジノ]メチル-1H-ピリジン-2-オン

実施例 122 と同様の方法で 4-(2-メチルフェノキシメチル)-4-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン塩酸塩 87 mg および 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサルデヒド 38 mg から標記化合物 6 mg (収率 6%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.57-1.88 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.52-2.64 (6H, m), 3.45-3.51 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.87 (2H, s), 6.35 (1H, t, J = 6.6 Hz), 6.75-6.89 (2H, m), 6.96-7.09 (2H, m), 7.10-7.21 (4H, m), 7.35 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.58-7.66 (1H, m).

実施例 129

anti-(E)-3-[9-[2-(2-フルオロフェニル)ビニル]-3-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル]メチル-1H-ピリジン-2-オン

anti-(E)-9-[2-(2-フルオロフェニル)ビニル]-3-アザビシクロ[3.3.1]ノナン塩酸塩 200 mg を 1, 2-ジクロロエタン 5 ml に懸濁し、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサルデヒド 105 mg および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 241 mg を加え室温で終夜撹拌した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減

圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル-メタノール）で精製し標記化合物207mg（収率83%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.54-1.68 (3H, m), 1.86-1.91 (2H, m), 1.92-2.03 (2H, m), 2.43-2.51 (3H, m), 2.65-2.79 (1H, m), 3.05-3.11 (2H, m), 3.42 (2H, s), 6.35 (1H, t, J = 6.8 Hz), 6.55-6.67 (2H, m), 7.02 (1H, ddd, J = 10.8, 8.0, 1.2 Hz), 7.09 (1H, dt, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.14-7.21 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 7.49 (1H, dt, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 12.62 (1H, br s).

実施例130

anti-(E)-5-chloro-3-[9-[2-(2-fluorophenyl)vinyl]-3-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl]methyl-1H-pyridin-2-yl

anti-(E)-3-(5-chloro-2-methylpyridin-3-yl)methyl-9-[2-(2-fluorophenyl)vinyl]-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-164mgをエタノール5mlに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル15mlを加え、6時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル-メタノール）で精製し標記化合物141mg（収率89%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.58-1.69 (3H, m), 1.88-2.05 (4H, m), 2.48-2.63 (4H, m), 3.04-3.10 (2H, m), 3.41 (2H, s), 6.57-6.66 (2H, m), 7.03 (1H, ddd, J = 10.8, 8.0, 1.2 Hz), 7.09 (1H, dt, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.15-7.21 (1H, m), 7.46-7.54 (3H, m).

実施例131

3-[3-[2-(2-fluorophenoxy)ethyl]azepin-1-yl]

メチルー 1 H-ピラジン- 2 -オン

実施例 1 1 8 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3-[3-[2-(2-フルオロフェノキシ)エチル]アゼチジン-1-イル]メチルーピラジン 5 4 m g から標記化合物 2 3 m g (収率 5 1 %) を得た。

- 5 1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 2.11 (2H, q, J = 6.0 Hz), 2.81-2.90 (1H, m), 3.19 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.74 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.93 (2H, s), 4.02 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.86-6.95 (2H, m), 7.01-7.09 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 1 3 2

- 10 3-[3-(2-フルオロフェノキシメチル)ピロリジノ]メチルー 1 H-ピラジン- 2 -オン シュウ酸塩

- 3-[3-(2-フルオロフェノキシメチル)ピロリジノ]メチルー 2-メトキシピラジン 2 4 5 m g をエタノール 5 m l に溶解し、4 N 塩化水素-酢酸エチル 1 5 m l を加え、8 時間加熱還流した後、6 0 °C で終夜撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を N H シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 ; 酢酸エチル-メタノール) で精製した。これを少量のエタノールに溶解し、シュウ酸無水物 4 7 m g 、酢酸エチルを加え析出物を濾取し、標記化合物 1 7 1 m g (収率 5 6 %) を得た。

- 20 1H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.76-1.87 (1H, m), 2.12-2.22 (1H, m), 2.78-2.90 (1H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 3.32-3.44 (2H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 4.02-4.14 (2H, m), 4.40 (2H, s), 6.93-6.99 (1H, m), 7.05-7.25 (3H, m), 7.36 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 4.0 Hz).

実施例 1 3 3

- 25 3-[3-(2-メトキシフェノキシメチル)ピロリジノ]メチルー 1 H-ピラジン- 2 -オン シュウ酸塩

実施例 1 3 2 と同様の方法で 2-メトキシ-3-[3-(2-メトキシフェノキシメチル)ピロリジノ]メチルーピラジン 3 5 2 m g から標記化合物 1 6 7 m g (収率 3 8 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.77-1.87 (1H, m), 2.10-2.21 (1H, m), 2.77-2.86 (1H, m), 3.14-3.25 (1H, m), 3.32-3.44 (2H, m), 3.51-3.62 (1H, m), 3.93-4.02 (2H, m), 4.42 (2H, s), 6.85-7.00 (4H, m), 7.36 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 4.0 Hz).

実施例 1 3 4

3-[3-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]ピロリジノ]メチルー1H-
-ピラジン-2-オン

実施例 1 3 0 と同様の方法で 3-[3-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]ピロリジノ]メチルー2-メトキシピラジン 3 3 2 m g から標記化合物 1 6 9 m g (収率 5 3 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.53-1.63 (1H, m), 1.68-1.80 (2H, m), 2.09-2.19 (1H, m), 2.21-2.33 (1H, m), 2.37-2.44 (1H, m), 2.57-2.70 (2H, m), 2.71-2.80 (1H, m), 2.82-2.90 (1H, m), 2.96-3.02 (1H, m), 3.94 (1H, d, J = 15.2 Hz), 3.99 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.97-7.08 (2H, m), 7.13-7.21 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 1 3 5

3-[3-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピロリジノ]メチルー1H-
-ピラジン-2-オン シュウ酸塩

実施例 1 3 2 と同様の方法で 2-メトキシ-3-[3-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピロリジノ]メチルーピラジン 3 1 4 m g から標記化合物 2 3 5 m g (収率 6 1 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.57-1.72 (3H, m), 2.08-2.17 (1H, m), 2.20-2.32 (1H, m), 2.48-2.61 (2H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.32-3.42 (2H, m),

3.48-3.56 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.40 (2H, s), 6.87 (1H, dt, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.12-7.21 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 4.0$ Hz).

実施例 1 3 6

5 3- [3- (2-メチルフェノキシメチル) ピロリジノ] メチルー1H-ピラジ ン-2-オン シュウ酸塩

実施例 1 3 2 と同様の方法で 2-メトキシ-3- [3- (2-メチルフェノキシメチル) ピロリジノ] メチルーピラジン 2 6 2 m g から標記化合物 2 0 5 m g (収率 6 2 %) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6); δ (ppm) 1.81-1.91 (1H, m), 2.13-2.23 (4H, m), 2.78-2.90 (1H, m), 3.18-3.28 (1H, m), 3.36-3.44 (2H, m), 3.54-3.61 (1H, m), 3.94-4.05 (2H, m), 4.41 (2H, s), 6.85 (1H, dt, $J = 7.2, 0.8$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13-7.18 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 4.0$ Hz).

実施例 1 3 7

15 2- [4- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー3H-ピリ ミジン-4-オン

4-tert-ブトキシ-2- [2- [4- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] ピリミジン 2 8 2 m g を酢酸エチル 3 m l に溶解し、4 N 塩化水素-酢酸エチル 3 m l を加え、室温で 5 0 分放置した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチルエーテルを加え濾取し、標記化合物 2 1 2 m g (8 9 %) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.45-1.57 (2H, m), 1.92-2.04 (3H, m), 2.13-2.21 (2H, m), 2.77-2.84 (4H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 3.91 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.29 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.86-6.93 (1H, m), 6.96 (1H, dt, $J = 8.4, 1.6$ Hz), 7.03-7.11 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J = 6.4$ Hz).

実施例 1 3 8

(E) - 3 - [4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル] ピペリジノ] メチル - 1 H - ピラジン - 2 - オン

(E) - 3 - [4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル] ピペリジノ] メチル - 2 - メトキシピラジン 2 9 6 m g をエタノール 5 m l に溶解し、塩化チオニル 1 m l を加え、9 時間加熱還流した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチルを加え濾取し標記化合物 1 8 0 m g (収率 6 3 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.61-1.73 (2H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 2.13-2.43 (3H, m), 3.02-3.10 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.22(1H, dd, J = 16.0, 6.8 Hz), 6.57 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.02 (1H, ddd, J = 10.8, 7.6, 1.2 Hz), 7.08 (1H, dt, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.15-7.22 (1H, m), 7.43 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.94-7.98 (1H, m).

実施例 1 3 9

3 - [4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] ピペリジノ] メチル - 1 H - ピラジン - 2 - オン

実施例 1 3 0 と同様の方法で 2 - [1 - (3 - メトキシ - 2 - ピラジニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロフェニル) エタノン 3 1 3 m g から標記化合物 2 4 9 m g (収率 8 3 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.35-1.47 (2H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 2.16-2.24 (2H, m), 2.89-2.96 (4H, m), 3.53 (2H, s), 7.14 (1H, ddd, J = 11.2, 8.4, 0.8 Hz), 7.23 (1H, ddd, J = 8.4, 7.2, 0.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.49-7.56 (1H, m), 7.71 (1H, br s), 7.83 (1H, dt, J = 7.2, 1.6 Hz).

実施例 1 4 0

3 - [4 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル) エチル] ピペリ

ジノ] メチルー 1 H-ピラジニン- 2-オン

実施例 1 3 0 と同様の方法で 3- [4- [2- (2, 3-ジヒドロベンゾフラン- 7-イル) エチル] ピペリジノ] メチルー 2-メトキシピラジニン 2 4 9 m g から標記化合物 1 3 1 m g (収率 5 5 %) を得た。

5 1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.32-1.46 (3H, m), 1.55-1.63 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.22-2.31 (2H, m), 2.56-2.62 (2H, m), 2.96-3.03 (2H, m), 3.21 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.84 (2H, s), 4.54 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.78 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.92 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 7.4, 1.2 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.8 Hz).

10 実施例 1 4 1

3- [4- (2-フルオロベンジルオキシ) ピペリジノ] メチルー 1 H-ピラジニン- 2-オン

実施例 1 3 0 と同様の方法で 3- [4- (2-フルオロベンジルオキシ) ピペリジノ] メチルー 2-メトキシピラジニン 2 1 0 m g から標記化合物 7 8 m g (収率 3 9 %) を得た。

15 1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.80-1.92 (2H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.45-2.59 (2H, m), 2.83-2.94 (2H, m), 3.56-3.65 (1H, m), 3.86 (2H, s), 4.61 (2H, s), 7.04 (1H, ddd, J = 10.0, 8.0, 1.2 Hz), 7.15 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.25-7.32 (1H, m), 7.44 (1H, td, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.95 (1H, br s).

20 実施例 1 4 2

3- [4- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー 1 H-ピラジニン- 2-オン

実施例 1 3 0 と同様の方法で 3- [4- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー 2-メトキシピラジニン 7 2 m g から標記化合物 2 7 m g (収率 3 9 %) を得た。

25 1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.46-1.58 (2H, m), 1.92-2.03 (3H, m),

2.30-2.38 (2H, m), 3.04-3.10 (2H, m), 3.87 (2H, s), 3.89 (2H, d, J = 6.0 Hz),
6.87-6.98 (2H, m), 7.02-7.11 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.94 (1H, br s).

実施例 1 4 3

3- [4- (2-メトキシフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー 1 H-ピラ
ジン-2-オン

実施例 1 3 0 と同様の方法で 2-メトキシ-3- [4- (2-メトキシフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルーピラジン 1 4 8 m g から標記化合物 8 3 m g (収率 5 8 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.42-1.57 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m),
2.10-2.40 (3H, m), 3.02-3.08 (2H, m), 3.84-3.90 (7H, m), 6.86-6.96 (4H, m), 7.92
(1H, d, J = 2.8 Hz), 7.97 (1H, br s).

実施例 1 4 4

3- [4- [2- (2-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] ピペリジ
ノ] メチルー 1 H-ピラジン-2-オン

3- [4- [2- (2-フルオロフェニル) -2-オキシエチル] ピペリジノ]
 メチルー 1 H-ピラジン-2-オン 2 1 7 m g をメタノール 3 0 m l に溶解し、
 氷冷撹拌下水素化ホウ素ナトリウム 2 5 m g を加え 1 時間撹拌した。反応液にア
 セトンを加え減圧下濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (溶媒; 酢酸エチルーメタノール) で精製し、標記化合物 1 7 9 m g (収率 8 2 %)
 を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.36-1.50 (2H, m), 1.56-1.68 (2H, m),
1.76-1.95 (3H, m), 2.24-2.34 (2H, m), 2.95-3.04 (2H, m), 3.84 (2H, s), 5.12 (1H,
dd, J = 9.2, 4.4 Hz), 7.03 (1H, ddd, J = 10.8, 8.4, 1.2 Hz), 7.16 (1H, dt, J = 7.6,
1.2 Hz), 7.23-7.29 (1H, m), 7.46 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.8
Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 1 4 5

3- [4- [2- (2-メトキシフェニル) -2-オキソエチル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例130と同様の方法で1- (2-メトキシフェニル) -2- [1- (3-メトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] エタノン211mg
5 から標記化合物115mg (収率57%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.37-1.48 (2H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 2.04-2.16 (1H, m), 2.30-2.39 (2H, m), 2.93-3.02 (4H, m), 3.85 (2H, d, J = 0.8 Hz), 3.91 (3H, s), 6.95-7.03 (2H, m), 7.46 (1H, ddd, J = 8.4, 7.6, 2.0 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.98 (1H, br s).

実施例146

3- [4- [2- (ベンゾフラン-7-イル) エチル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジン-2-オン

3- [4- [2- (ベンゾフラン-7-イル) エチル] ピペリジノ] メチルー2-メトキシピラジン218mgをアセトニトリル20mlに溶解し、氷冷攪拌下
15 ヨウ化ナトリウム914mg、塩化トリメチルシラン0.39mlを加え30分攪拌した。更に室温で1時間攪拌後、反応液に氷水、炭酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にジエチルエーテルを加え濾取し標記化合物70mg (収率34%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.36-1.50 (3H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 1.82-1.94 (2H, m), 2.22-2.33 (2H, m), 2.90-2.97 (2H, m), 2.97-3.04 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例147

3- [4- (2-メチルフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー1H-ピラジ

ン-2-オン

実施例 130 と同様の方法で 2-メトキシ-3-[4-(2-メチルフェノキシメチル)ピペリジノ]メチルーピラジン 236 mg から標記化合物 155 mg (収率 69%) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.52-1.64 (2H, m), 1.90-2.00 (3H, m), 2.22 (3H, s), 2.32-2.40 (2H, m), 3.04-3.11 (2H, m), 3.84 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.88 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.86 (1H, dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.96 (1H, br s).

実施例 148

- 10 3-[4-[2-(2-メトキシフェノキシ)エチル]ピペリジノ]メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例 130 と同様の方法で 3-[4-[2-(2-メトキシフェノキシ)エチル]ピペリジノ]メチルー2-メトキシピラジン 180 mg から標記化合物 82 mg (収率 47%) を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.38-1.50 (2H, m), 1.64-1.78 (1H, m), 1.80-1.91 (4H, m), 2.27-2.36 (2H, m), 2.97-3.05 (2H, m), 3.85 (2H, d, $J = 0.8$ Hz), 3.86 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.86-6.96 (4H, m), 7.92 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.98 (1H, br s).

実施例 149

- 20 3-[3-(2-メトキシフェノキシメチル)ピペリジノ]メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例 130 と同様の方法で 2-メトキシ-3-[3-(2-メトキシフェノキシメチル)ピペリジノ]メチルーピラジン 309 mg から標記化合物 135 mg (収率 46%) を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.18-1.30 (1H, m), 1.66-1.95 (3H, m), 2.18-2.37 (3H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 3.20-3.27 (1H, m), 3.81-3.88 (5H, m),

3.90-3.96 (2H, m), 6.85-6.97 (4H, m), 7.93 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.98 (1H, br s).

実施例 1 5 0

3- [3- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー1H-ピラジン-2-オン

5 実施例 1 3 0 と同様の方法で 3- [3- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー2-メトキシピラジン 1 7 0 m g から標記化合物 7 2 m g (収率 4 4 %) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.24-1.37 (1H, m), 1.68-1.94 (3H, m),
2.22-2.34 (3H, m), 2.90-2.98 (1H, m), 3.12-3.22 (1H, m), 3.82-3.98 (4H, m),
10 6.87-6.96 (2H, m), 7.01-7.10 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.95 (1H, br s).

実施例 1 5 1

3- [4- (2, 5-ジフルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー1H-ピラジン-2-オン

15 実施例 1 3 0 と同様の方法で 3- [4- (2, 5-ジフルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー2-メトキシピラジン 3 0 9 m g から標記化合物 2 2 1 m g (収率 7 4 %) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.47-1.59 (2H, m), 1.92-2.04 (3H, m),
2.29-2.38 (2H, m), 3.05-3.12 (2H, m), 3.86 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 3.87 (2H, s),
20 6.55-6.61 (1H, m), 6.67 (1H, ddd, $J = 10.0, 6.8, 2.8$ Hz), 7.01 (1H, ddd, $J = 10.8, 10.0, 5.6$ Hz), 7.88 (2H, br s).

実施例 1 5 2

3- [4- (2-メチルベンジルオキシ) ピペリジノ] メチルー1H-ピラジン-2-オン

25 実施例 1 3 0 と同様の方法で 2-メトキシ-3- [4- (2-メチルベンジルオキシ) ピペリジノ] メチルーピラジン 2 8 6 m g から標記化合物 1 5 1 m g (収率 5 5 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.79-1.90 (2H, m), 1.94-2.03 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.46-2.57 (2H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 3.55-3.62 (1H, m), 3.85 (2H, d, J = 0.8 Hz), 4.53 (2H, s), 7.15-7.24 (3H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.92 (1H, br s).

5 実施例 1 5 3

3- [4- (3-メチルフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー1H-ピラジ
ン-2-オン

実施例 1 3 0 と同様の方法で 2-メトキシ-3- [4- (3-メチルフェノキシ
メチル) ピペリジノ] メチルーピラジン 2 1 7 m g から標記化合物 1 9 1 m g (収
率 9 2 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.46-1.59 (2H, m), 1.85-1.98 (3H, m),
2.28-2.38 (5H, m), 3.03-3.10 (2H, m), 3.82 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.87 (2H, s),
6.67-6.74 (2H, m), 6.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.92 (1H, d,
J = 2.8 Hz), 7.95 (1H, br s).

15 実施例 1 5 4

3- [3- (2-メチルフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー1H-ピラジ
ン-2-オン

実施例 1 3 0 と同様の方法で 2-メトキシ-3- [3- (2-メチルフェノキシ
メチル) ピペリジノ] メチルーピラジン 1 4 0 m g から標記化合物 5 0 m g (収
率 3 7 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.20-1.36 (1H, m) 1.70-1.94 (3H, m), 2.18
(3H, s), 2.20-2.32 (3H, m), 2.93-3.01 (1H, m), 3.14-3.20 (1H, m), 3.77-3.90 (4H,
m), 6.76 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.85 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.92
(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.96 (1H, br s).

25 実施例 1 5 5

3- [3- [2- (2-メトキシフェニル) エチル] ピペリジノ] メチルー1H

ーピラジンー２－オン

実施例 130 と同様の方法で 3- [3- [2- (2-メトキシフェニル) エチル] ピペリジノ] メチルー 2-メトキシピラジン 269 mg から標記化合物 133 mg (収率 52%) を得た。

5 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)0.97-1.10 (1H, m), 1.44-1.58 (2H, m), 1.60-1.82 (3H, m), 1.88-2.06 (2H, m), 2.18-2.28 (1H, m), 2.53-2.69 (2H, m), 2.88-3.04 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.84 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.87 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.17 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.8 Hz).

10 実施例 156

3- [3- [2- (2-フルオロフェニル) エチル] ピペリジノ] メチルー 1H-
ーピラジンー２－オン

実施例 130 と同様の方法で 3- [3- [2- (2-フルオロフェニル) エチル] ピペリジノ] メチルー 2-メトキシピラジン 159 mg から標記化合物 42 mg (収率 28%) を得た。

15 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)0.98-1.12 (1H, m), 1.48-1.58 (2H, m), 1.60-1.82 (3H, m), 1.88-2.06 (2H, m), 2.19-2.29 (1H, m), 2.56-2.72 (2H, m), 2.88-3.00 (2H, m), 3.84 (2H, s), 6.99 (1H, ddd, J = 8.8, 8.0, 1.2 Hz), 7.04 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.11-7.19 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.00 (1H, br s).

20 実施例 157

(E) - 3- [4- [2- (3-メチルー 2-チエニル) ビニル] ピペリジノ] メチルー 1H-
ーピラジンー２－オン

実施例 130 と同様の方法で (E) - 2-メトキシ- 3- [4- [2- (3-メチルー 2-チエニル) ビニル] ピペリジノ] メチルーピラジン 120 mg から標記化合物 18 mg (収率 16%) を得た。

25 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.58-1.70 (2H, m), 1.82-1.92 (2H, m),

2.10-2.40 (3H, m), 2.22 (3H, s), 3.00-3.08 (2H, m), 3.87 (2H, s), 5.93 (1H, dd, J = 16.0, 6.8 Hz), 6.53 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.77 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.01 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.98 (1H, br s).

実施例 1 5 8

5 3- [4- (2-クロロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー1H-ピラジ ン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3- [4- (2-クロロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルーピラジン 2 2 9 m g から、標記化合物 1 5 3 m g (7 8 %) を得た。

10 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.49-1.62 (2H, m), 1.95-2.06 (3H, m), 2.31-2.40 (2H, m), 3.05-3.11 (2H, m), 3.88 (2H, s), 3.89 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.87-6.92 (2H, m), 7.20 (1H, ddd, J = 8.4, 7.6, 1.6 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.93 (1H, br s).

実施例 1 5 9

15 3- [4- [2- (2-フルオロフェノキシ) エチル] ピペリジノ] メチルー1 H-ピラジン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3- [4- [2- (2-フルオロフェノキシ) エチル] ピペリジノ] メチルーピラジン 2 4 4 m g から標記化合物 8 5 m g (収率 4 1 %) を得た。

20 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.37-1.50 (2H, m), 1.66-1.90 (5H, m), 2.26-2.38 (2H, m), 2.97-3.05 (2H, m), 3.86 (2H, s), 4.08 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.86-6.93 (1H, m), 6.96 (1H, td, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.02-7.11 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.98 (1H, br s).

実施例 1 6 0

25 3- [4- (2-フルオロベンジルオキシメチル) ピペリジノ] メチルー1H- ピラジン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3-[4-(2-フルオロベンジルオキシメチル) ピペリジノ] メチルーピラジン 2 5 9 m g から標記化合物 1 1 9 m g (収率 5 4 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.34-1.47 (2H, m), 1.68-1.90 (3H, m),
2.24-2.35 (2H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.37 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.85 (2H, s), 4.57
(2H, s), 7.04 (1H, ddd, J = 9.6, 7.8, 1.2 Hz), 7.14 (1H, td, J = 7.8, 1.2 Hz),
7.25-7.31 (1H, m), 7.39 (1H, td, J = 7.8, 1.6 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97
(1H, br s).

実施例 1 6 1

3-[4-(3-メトキシフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例 1 3 0 と同様の方法で 2-メトキシ-3-[4-(3-メトキシフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルーピラジン 2 7 8 m g から標記化合物 1 2 9 m g (収率 4 8 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.47-1.60 (2H, m), 1.85-1.98 (3H, m),
2.29-2.38 (2H, m), 3.03-3.10 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.82 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.87
(2H, s), 6.44-6.53 (3H, m), 7.18 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.93
(1H, br s).

実施例 1 6 2

3-[4-(3-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3-[4-(3-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルーピラジン 2 2 3 m g から標記化合物 1 3 8 m g (収率 7 2 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.47-1.60 (2H, m), 1.86-1.97 (3H, m),
2.29-2.38 (2H, m), 3.04-3.10 (2H, m), 3.81 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.87 (2H, s), 6.60

(1H, dt, J = 11.2, 2.4 Hz), 6.63-6.69 (2H, m), 7.22 (1H, dt, J = 8.4, 7.2 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.92 (1H, br s).

実施例 1 6 3

3- [4- (2, 4-ジフルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー 1 H
ーピラジニン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3- [4- (2, 4-ジフルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルーピラジニン 1 8 3 m g から標記化合物 9 8 m g (収率 6 2 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.46-1.58 (2H, m), 1.89-2.00 (3H, m), 2.29-2.37 (2H, m), 3.04-3.10 (2H, m), 3.86 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.87 (2H, s), 6.75-6.81 (1H, m), 6.82-6.93 (2H, m), 7.88-7.92 (2H, m).

実施例 1 6 4

3- [4- [2- (トリフルオロメチル) フェノキシメチル] ピペリジノ] メチ
ルー 1 H-ピラジニン-2-オン

実施例 1 3 0 と同様の方法で 2-メトキシ-3- [4- [2- (トリフルオロメチル) フェノキシメチル] ピペリジノ] メチルーピラジニン 2 5 5 m g から標記化合物 1 5 9 m g (収率 6 2 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.47-1.60 (2H, m), 1.94-2.05 (3H, m), 2.32-2.41 (2H, m), 3.04-3.11 (2H, m), 3.88 (2H, s), 3.90 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.01 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.48 (1H, dt, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.96 (1H, br s).

実施例 1 6 5

3- [4- (2-エトキシフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー 1 H-ピラ
ジニン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3- [4- (2-エトキシフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルーピラジニン 1 7 8 m g から標記化合物

5 2 m g (収率 3 4 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.43 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.46-1.59 (2H, m),
1.94-2.04 (3H, m), 2.30-2.39 (2H, m), 3.03-3.10 (2H, m), 3.87 (2H, s), 3.88 (2H,
5 d, J = 4.4 Hz), 4.07 (2H, q, J = 6.8 Hz), 6.87-6.94 (4H, m), 7.91 (1H, d, J = 2.8
Hz), 7.94 (1H, br s).

実施例 1 6 6

3- [4- (2-シアノフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー1H-ピラジ
ン-2-オン

10 実施例 1 3 7 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3- [4- (2-シアノ
フェノキシメチル) ピペリジノ] メチルーピラジン 1 8 0 m g から標記化合物 1
2 1 m g (収率 7 9 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.44-1.57 (2H, m), 1.99-2.11 (3H, m),
2.31-2.40 (2H, m), 3.05-3.12 (2H, m), 3.88 (2H, s), 3.92 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.95
15 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.02 (1H, dt, J = 7.2, 0.8 Hz), 7.53 (1H, ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2
Hz), 7.57 (1H, dd, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.91 (2H, br s).

実施例 1 6 7

3- [4- [2- (トリフルオロメトキシ) フェノキシメチル] ピペリジノ] メ
チルー1H-ピラジン-2-オン

20 実施例 1 3 7 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3- [4- [2- (トリ
フルオロメトキシ) フェノキシメチル] ピペリジノ] メチルーピラジン 2 9 2 m
g から標記化合物 2 0 6 m g (収率 8 0 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.46-1.58 (2H, m), 1.93-2.04 (3H, m),
2.31-2.40 (2H, m), 3.05-3.11 (2H, m), 3.87 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.88 (2H, s),
6.92-6.99 (2H, m), 7.21-7.26 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.92 (1H, br s).

実施例 1 6 8

(E)-3- [4- [2- (3-クロロ-2-チエニル) ビニル] ピペリジノ]

メチルー 1 H-ピラジニン- 2 -オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で (E) - 2 - t e r t -ブトキシ- 3 - [4 - [2 - (3 -クロロ- 2 -チエニル) ビニル] ピペリジノ] メチルーピラジニン 2 5 0 m g から標記化合物 1 6 7 m g (収率 7 8 %) を得た。

- 5 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.58-1.71 (2H, m), 1.84-1.92 (2H, m), 2.20-2.42 (3H, m), 3.00-3.08 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.03 (1H, dd, J = 16.0, 7.0 Hz), 6.61 (1H, dt, J = 16.0, 1.0 Hz), 6.86 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.08 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.96 (1H, br s).

実施例 1 6 9

- 10 3 - [4 - [2 - (3 -クロロ- 2 -チエニル) - 2 -オキシエチル] ピペリジノ] メチルー 1 H-ピラジニン- 2 -オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2 - [1 - (3 - t e r t -ブトキシ- 2 -ピラジニルメチル) -ピペリジン- 4 -イル] - 1 - (3 -クロロ- 2 -チエニル) エタノン 2 2 6 m g から標記化合物 1 4 0 m g (収率 7 2 %) を得た。

- 15 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.42-1.54 (2H, m), 1.85-1.93 (2H, m), 2.06-2.26 (1H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.95-3.04 (2H, m), 2.99 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.86 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.97 (1H, br s).

実施例 1 7 0

- 20 3 - [4 - [(2 -フルオロフェニル) エチニル] ピペリジノ] メチルー 1 H-ピラジニン- 2 -オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2 - t e r t -ブトキシ- 3 - [4 - [(2 -フルオロフェニル) エチニル] ピペリジノ] メチルーピラジニン 3 3 8 m g から標記化合物 2 5 8 m g (収率 9 0 %) を得た。

- 25 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.86-1.96 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.44-2.68 (2H, m), 2.78-3.00 (3H, m), 3.87 (2H, s), 7.03-7.10 (2H, m), 7.24-7.31

(1H, m), 7.39 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 7.90 (2H, br s).

実施例 1 7 1

(E) - 3 - [4 - [2 - (2 - メチルフェニル) ビニル] ピペリジノ] メチル
- 1 H - ピラジン - 2 - オン

5 実施例 1 3 7 と同様の方法で (E) - 2 - t e r t - ブトキシ - 3 - [4 - [2 -
- (2 - メチルフェニル) ビニル] ピペリジノ] メチル - ピラジン 2 8 9 m g から
標記化合物 2 0 3 m g (収率 8 3 %) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.61-1.73 (2H, m), 1.85-1.93 (2H, m),
2.22-2.42 (3H, m), 2.33 (3H, s), 3.03-3.10 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.03 (1H, dd, J
10 = 16.0, 7.2 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 16.0, 0.8 Hz), 7.12-7.19 (3H, m), 7.41 (1H, dd,
J = 8.0, 2.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.91 (1H, br s).

実施例 1 7 2

3 - [4 - [2 - (3 - フルオロ - 2 - チエニル) エチル] ピペリジノ] メチル
- 1 H - ピラジン - 2 - オン

15 実施例 1 3 7 と同様の方法で 2 - t e r t - ブトキシ - 3 - [4 - [2 - (3 -
フルオロ - 2 - チエニル) エチル] ピペリジノ] メチル - ピラジン 6 9 m g から
標記化合物 3 7 m g (収率 6 3 %) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.32-1.45 (3H, m), 1.58-1.66 (2H, m),
1.78-1.86 (2H, m), 2.22-2.32 (2H, m), 2.72-2.79 (2H, m), 2.96-3.04 (2H, m), 3.85
20 (2H, s), 6.73 (1H, dd, J = 5.6, 0.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 5.6, 4.0 Hz), 7.92 (1H, d,
J = 2.8 Hz), 7.98 (1H, br s).

実施例 1 7 3

(E) - 3 - [4 - [2 - (3 - フルオロ - 2 - チエニル) ビニル] ピペリジノ]
メチル - 1 H - ピラジン - 2 - オン

25 実施例 1 3 7 と同様の方法で (E) - 2 - t e r t - ブトキシ - 3 - [4 - [2 -
- (3 - フルオロ - 2 - チエニル) ビニル] ピペリジノ] メチルピラジン 2 4 2

m g から標記化合物 54 m g (収率 26%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.57-1.69 (2H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 2.16-2.30 (1H, m), 2.31-2.40 (2H, m), 3.00-3.08 (2H, m), 3.87 (2H, s), 5.93 (1H, dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz), 6.48 (1H, dd, $J = 16.0, 1.2$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 5.6, 4.0$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.97 (1H, br s).

実施例 174

3-[4-[2-(2-クロロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジノ]メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例 137 と同様の方法で 2-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-ピペリジン-4-イル]-1-(2-クロロフェニル)エタノン 224 m g から標記化合物 114 m g (収率 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.40-1.52 (2H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.06-2.18 (1H, m), 2.34 (2H, dt, $J = 12.0, 2.4$ Hz), 2.92 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.97-3.04 (2H, m), 3.85 (2H, d, $J = 0.4$ Hz), 7.30-7.44 (4H, m), 7.90 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.91-7.94 (1H, m).

実施例 175

3-[4-[1-(2-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジノ]メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例 137 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3-[4-[1-(2-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジノ]メチルーピラジン 400 m g から標記化合物 189 m g (収率 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.29 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.48-1.56 (2H, m), 1.69-1.88 (2H, m), 2.04-2.11 (1H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 3.04-3.11 (2H, m), 3.86 (2H, s), 4.01-4.09 (1H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 6.96 (1H, td, $J = 8.4, 1.6$ Hz), 7.02-7.11 (2H, m), 7.92 (1H, d, 2.4 Hz), 7.96 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

実施例 176

(E) - 3 - [4 - [2 - (3 - フルオロフェニル) ビニル] ピペリジノ] メチル - 1 H - ピラジン - 2 - オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で (E) - 2 - t e r t - ブトキシ - 3 - [4 - [2 - (3 - フルオロフェニル) ビニル] ピペリジノ] メチル - ピラジン 1 9 1 m g から標記化合物 1 3 4 m g (収率 8 2 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.60-1.72 (2H, m), 1.84-1.92 (2H, m), 2.21-2.41 (3H, m), 3.02-3.10 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.17 (1H, dd, J = 16.0, 7.2 Hz), 6.38 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.91 (1H, dt, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.05 (1H, dt, J = 10.4, 2.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.19-7.33 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.94 (1H, br s).

実施例 1 7 7

3 - [4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] ピペリジノ] メチル - 1 H - ピラジン - 2 - オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2 - t e r t - ブトキシ - 3 - [4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] ピペリジノ] メチル - ピラジン 2 7 5 m g から標記化合物 1 0 3 m g (収率 4 4 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.34-1.46 (3H, m), 1.56-1.63 (2H, m), 1.79-1.90 (2H, m), 2.22-2.33 (2H, m), 2.63-2.70 (2H, m), 2.96-3.04 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.97-7.08 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 1 7 8

3 - [4 - [2 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] ピペリジノ] メチル - 1 H - ピラジン - 2 - オン

4 - [2 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] ピペリジン 6 4 m g をテトラヒドロフラン 3 m l に溶解し、攪拌下 3 - t e r t - ブトキシ - 2 - ピラジンカルボキサリド 6 1 m g およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリ

ウム 90 mg を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製した。得られた生成物に撹拌下 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 2 ml を加え、室温で 2.5 時間撹拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチルエーテル-n-ヘキサンを加え、不溶物を濾取し、標記化合物 5 mg（収率 5%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.35-2.40 (9H, m), 2.96-3.07 (2H, m), 3.86 (2H, s), 5.53 (1H, ddd, J = 82.0, 9.2, 3.0 Hz), 6.97-7.43 (4H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97 (1H, s).

実施例 179

3- [4- [2- (2-フルオロフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー 1 H-ピラジニン-2-オン

1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) -ピペリジン-4-イル] -2- (2-フルオロフェニル) エタノン 334 mg に 4 N 塩化水素-酢酸エチル 5 ml を加え室温で 2 時間撹拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し、ジクロロメタンで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。ジエチルエーテルを加え不溶物を濾取し、標記化合物 260 mg（収率 91%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.80-1.92 (2H, m), 1.93-2.01 (2H, m), 2.29-2.39 (2H, m), 2.52-2.62 (1H, m), 3.00-3.08 (2H, m), 3.79 (2H, d, J = 1.2 Hz), 3.84 (2H, s), 7.06 (1H, ddd, J = 9.6, 7.8, 1.2 Hz), 7.11 (1H, td, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.17 (1H, td, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.87 (2H, br s).

3-[4-[2-(2-フルオロフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー1
H-ピラジニン-2-オン 527 mg をジクロロメタン 100 ml に溶解し、4
N塩化水素-酢酸エチル 0.44 ml を加え、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチ
ルを加え、析出物を濾取した(577 mg)。このうち 400 mg をエタノール 2.
5 ml-水 0.5 ml から再結晶し塩酸塩 279 mg を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.78-1.95 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m),
2.78-2.90 (1H, m), 3.09-3.26 (2H, m), 3.54-3.68 (2H, m), 3.96 (2H, s), 4.36 (2H,
s), 7.10-7.18 (2H, m), 7.21-7.34 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.53 (1H, d, J
= 4.0 Hz), 10.16 (1H, br s), 12.80 (1H, br s).

実施例 180

3-[4-[1-ヒドロキシ-2-(2-フルオロフェニル) エチル] ピペリジ
ノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン

3-[4-[2-(2-フルオロフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー1
H-ピラジニン-2-オン 200 mg をメタノール 6 ml に懸濁し、室温攪拌下過
剰量の水素化ホウ素ナトリウムを反応が終了するまで加えた。反応液に水を加え
ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム
で乾燥後、溶媒を減圧留去した。ジエチルエーテルを加え不溶物を濾取し、標
記化合物 112 mg (収率 56%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.46-1.70 (3H, m), 1.78-1.86 (1H, m),
1.98-2.05 (1H, m), 2.24-2.34 (2H, m), 2.64 (1H, dd, J = 7.6, 4.8 Hz), 3.00 (1H,
dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 3.04-3.12 (2H, m), 3.66-3.72 (1H, m), 3.86 (2H, s), 7.05 (1H,
ddd, J = 10.0, 8.0, 1.2 Hz), 7.12 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.20-7.28 (2H, m), 7.92
(1H, d, J = 2.8 Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 181

4-[2-[4-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] -3
H-ピリミジン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-4-[2-[4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]エチル]ピリミジン 293 mg から標記化合物 190 mg (収率 76%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.38-1.51 (2H, m), 1.86-1.98 (3H, m),
 2.08-2.16 (2H, m), 2.73-2.82 (4H, m), 3.03-3.10 (2H, m), 3.88 (2H, d, J = 6.4 Hz),
 6.18 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.86-6.98 (2H, m), 7.02-7.11 (2H, m), 8.25 (1H, br s).

実施例 1 8 2

3-[4-(2-メチル-5-フェニルピロール-1-イル)メチル-ピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3-[4-(2-メチル-5-フェニルピロール-1-イル)メチル-ピペリジノ]メチル-ピラジン 112 mg から標記化合物 81 mg (収率 84%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.09 (2H, ddd, J = 25.2, 12.6, 3.3 Hz),
 1.34-1.42 (2H, m), 1.42-1.50 (1H, m), 2.01 (2H, d, J = 11.6 Hz), 2.30 (3H, s),
 2.85 (2H, d, J = 11.2 Hz), 3.70 (2H, s), 3.87 (2H, d, J = 7.2 Hz), 5.95 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.08 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.27-7.40 (5H, m), 7.75-7.81 (2H, m).

実施例 1 8 3

3-[4-[2-(2-クロロフェニル)アセチル]ピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン

実施例 1 1 8 と同様の方法で 1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-ピペリジン-4-イル]-2-(2-クロロフェニル)エタノン 112 mg から標記化合物 38 mg (収率 39%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.82-2.04 (4H, m), 2.30-2.40 (2H, m),
 2.55-2.65 (1H, m), 3.00-3.08 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.91 (2H, s), 7.18-7.28 (3H, m), 7.36-7.41 (1H, m), 7.88-7.93 (2H, m).

実施例 1 8 4

3- [4- [2- (2-メチルフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー 1H-
ピラジニン-2-オン

1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) -ピペリジン-
4-イル] -2- (2-メチルフェニル) エタノン 1.53 g に 4 N 塩化水素-
酢酸エチル 3 ml を加え室温で 5 時間攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム
水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水
硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。ジエチルエーテルを加え不溶
物を濾取し、標記化合物 66 mg (収率 51%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.79-1.95 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.25-2.35
(2H, m), 2.50-2.59 (1H, m), 2.98-3.06 (2H, m), 3.77 (2H, s), 3.84 (2H, s),
7.07-7.11 (1H, m), 7.14-7.22 (3H, m), 7.86-7.94 (2H, m).

実施例 185

4-フルオロ-2- [1- (3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニルメ
チル) ピペリジン-4-イル] -2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン

実施例 178 と同様の方法で 4-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-2,
3-ジヒドロイソインドール-1-オン塩酸塩 115 mg および 3-tert-
ブトキシピラジン-2-カルボキサリド 105 mg から標記化合物 60 mg
(収率 32%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.90-1.98 (4H, m), 2.45-2.52 (2H, m),
3.13-3.18 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.38 (2H, s), 4.34-4.44 (1H, m), 7.09 (1H, t, J =
8.4 Hz), 7.45-7.57 (2H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 7.82-7.87 (1H, m).

実施例 186

4-フルオロ-2- [1- (3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニルメ
チル) ピペリジン-4-イル] メチル-イソインドール-1, 3-ジオン

実施例 137 と同様の方法で 2- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジ
ニルメチル) -ピペリジン-4-イル] メチルー 4-フルオロイソインドール

ー 1, 3-ジオン 10 mg から標記化合物 3 mg (収率 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.50 (2H, ddd, $J = 24.6, 11.8, 3.6$ Hz), 1.74-1.80 (2H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.22-2.29 (2H, m), 2.98-3.03 (2H, m), 3.62 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.83 (2H, s), 7.36-7.41 (1H, m), 7.66-7.76 (3H, m), 7.88-7.91 (1H, m).

実施例 187

3-[4-[3-(2-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン

実施例 137 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3-[4-[3-(2-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジノ]メチル-ピラジン 61 mg から標記化合物 47 mg (収率 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.09-2.28 (4H, m), 2.49 (2H, t, $J = 10.4$ Hz), 3.05-3.18 (3H, m), 3.88 (2H, s), 7.21-7.27 (1H, m), 7.29 (1H, dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz), 7.47-7.53 (1H, m), 7.78-7.82 (1H, m), 7.82-7.86 (1H, m), 8.06 (1H, td, $J = 7.2, 1.6$ Hz).

実施例 188

3-[4-[3-(3-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン

実施例 137 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3-[4-[3-(3-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジノ]メチル-ピラジン 12 mg から標記化合物 11 mg (収率 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.10-2.31 (4H, m), 2.49 (2H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.05-3.18 (3H, m), 3.88 (2H, s), 7.21 (1H, tdd, $J = 8.4, 2.6, 1.0$ Hz), 7.46 (1H, td, $J = 8.0, 5.6$ Hz), 7.78 (1H, ddd, $J = 9.2, 2.4, 1.2$ Hz), 7.78-7.83 (1H, m), 7.83-7.88 (1H, m), 7.88 (1H, ddd, $J = 4.0, 1.6, 0.8$ Hz).

実施例 189

3-[4-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジノ]メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例 137 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3-[4-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジノ]メチルーピラジン 16 mg から標記化合物 12 mg (収率 87%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 2.10-2.29 (4H, m), 2.50 (2H, t, J = 10.2 Hz), 3.05-3.15 (3H, m), 3.89 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.80-7.88 (2H, m), 8.05-8.10 (2H, m).

実施例 190

3-[4-[2-(2-フルオロフェニル)-1-メトキシエチル]ピペリジノ]メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例 118 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3-[4-[2-(2-フルオロフェニル)-1-メトキシエチル]ピペリジノ]メチルーピラジン 138 mg から標記化合物 47 mg (収率 40%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.44-1.78 (4H, m), 1.89-1.97 (1H, m), 2.20-2.28 (2H, m), 2.76 (1H, dd, J = 14.4, 8.0 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 14.4, 6.4 Hz), 3.00-3.10 (2H, m), 3.19-3.27 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.82 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.86 (1H, d, J = 14.4 Hz), 7.02 (1H, ddd, J = 9.8, 8.4, 1.2 Hz), 7.08 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.18-7.28 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 191

3-[4-[2-(3-フルオロフェニル)アセチル]ピペリジノ]メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例 118 と同様の方法で 1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-ピペリジン-4-イル]-2-(3-フルオロフェニル)エタノン 132 mg から標記化合物 65 mg (収率 58%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.76-1.96 (4H, m), 2.26-2.37 (2H, m), 2.50-2.58 (1H, m), 2.98-3.06 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.83 (2H, s), 6.88-6.93 (1H, m), 6.94-7.00 (2H, m), 7.26-7.33 (1H, m), 7.88 (2H, br s).

実施例 192

5 3- [4- [2- (3-メチルフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン

実施例 118 と同様の方法で 1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) -ピペリジン-4-イル] -2- (3-メチルフェニル) エタノン 108 mg から標記化合物 70 mg (収率 76%) を得た。

10 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.76-1.93 (4H, m), 2.26-2.35 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.50-2.59 (1H, m), 2.96-3.05 (2H, m), 3.71 (2H, s), 3.83 (2H, s), 6.96-7.01 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.86-7.94 (2H, m).

実施例 193

15 3- [4- [2- (2-メトキシフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン

1- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2- (2-メトキシフェニル) エタノン 249 mg を 1, 2-ジクロロエタン 4 ml に溶解し、氷冷撹拌下 1-クロロエチル クロロホルメート 0.1 ml を加え 1 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にメタノール 4 ml を加えさらに 1 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え析出物を濾取した。これをジクロロメタン 3 ml に懸濁し、氷冷撹拌下 3-tert-ブトキシピラジニン-2-カルボキサリド 90 mg およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 132 mg を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、
20 酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶

媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製した。

得られた1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-(2-メトキシフェニル)エタノンに4N塩化水素-酢酸エチル2mlを加え室温で終夜撹拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えpH8としジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。ジエチルエーテルを加え析出物を濾取し、標記化合物89mg（収率34%、3工程）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.80-1.98 (4H, m), 2.28-2.38 (2H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.97-3.06 (2H, m), 3.73 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.84 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.93 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.24-7.29 (1H, m), 7.91 (1H, br s), 7.93 (1H, br s).

実施例194

3-[4-[2-(2,5-ジフルオロフェニル)アセチル]ピペリジノ]メチルー1H-ピラジニン-2-オン

実施例118と同様の方法で1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-ピペリジン-4-イル]-2-(2,5-ジフルオロフェニル)エタノン162mgから標記化合物92mg（収率66%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.80-1.92 (2H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.52-2.62 (1H, m), 3.00-3.09 (2H, m), 3.77 (2H, d, J = 1.2 Hz), 3.85 (2H, s), 6.86-7.05 (3H, m), 7.88 (2H, br s).

実施例195

3-[4-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)アセチル]ピペリジノ]メチルー1H-ピラジニン-2-オン

実施例118と同様の方法で1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-ピペリジン-4-イル]-2-(2,6-ジフルオロフェニル)エタノン43mgから標記化合物32mg（収率86%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.84-1.97 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.32-2.43 (2H, m), 2.56-2.66 (1H, m), 3.01-3.10 (2H, m), 3.83 (2H, s), 3.86 (2H, s), 6.86-6.94 (2H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 7.89 (2H, br s).

実施例 1 9 6

5 3- [4- (2-フェニルアセチル) ピペリジノ] メチルー 1 H-ピラジニン-2-オン

実施例 1 1 8 と同様の方法で 1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) -ピペリジン-4-イル] -2-フェニルエタノン 54 mg から標記化合物 24 mg (収率 53%) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.77-1.92 (4H, m), 2.27-2.34 (2H, m), 2.51-2.58 (1H, m), 2.98-3.04 (2H, m), 3.76 (2H, s), 3.83 (2H, s), 7.17-7.20 (2H, m), 7.26-7.36 (3H, m), 7.88 (2H, br s).

実施例 1 9 7

15 3- [4- [2- (2, 4-ジフルオロフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー 1 H-ピラジニン-2-オン

実施例 1 1 8 と同様の方法で 1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) -ピペリジン-4-イル] -2- (2, 4-ジフルオロフェニル) エタノン 33 mg から標記化合物 16 mg (収率 63%) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.88-1.96 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.40-2.64 (3H, m), 3.06-3.14 (2H, m), 3.76 (2H, s), 3.90 (2H, s), 6.80-6.88 (2H, m), 7.13 (1H, dd, $J = 8.2, 6.4$ Hz), 7.81 (2H, br s).

実施例 1 9 8

25 3- [4- (フェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー 1 H-ピラジニン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3- (4-フェノキシメチルピペリジノ) メチルーピラジン 217 mg から標記化合物 150 mg (収率

8 2 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.48-1.61 (2H, m), 1.86-1.98 (3H, m),
2.29-2.38 (2H, m), 3.04-3.11 (2H, m), 3.83 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.87 (2H, s),
6.87-6.91 (2H, m), 6.93-6.97 (1H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.8 Hz),
7.93 (1H, br s).

実施例 1 9 9

3 - [4 - (4 - フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー 1 H - ピラ
ジニン - 2 - オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2 - t e r t - ブトキシ - 3 - [4 - (4 - フルオ
ロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルーピラジン 2 0 4 m g から標記化合物
1 0 5 m g (収率 6 0 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.47-1.60 (2H, m), 1.84-1.97 (3H, m),
2.29-2.38 (2H, m), 3.04-3.11 (2H, m), 3.79 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.87 (2H, s),
6.79-6.85 (2H, m), 6.93-7.01 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.93 (1H, br s).

実施例 2 0 0

3 - [4 - [2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチ
ルー 1 H - ピラジン - 2 - オン

実施例 1 1 8 と同様の方法で 1 - [1 - (3 - t e r t - ブトキシ - 2 - ピラジ
ニルメチル) - ピペリジン - 4 - イル] - 2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル)
エタノン 4 4 m g から標記化合物 1 2 m g (収率 2 7 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.87-2.06 (4H, m), 2.42-2.52 (2H, m),
2.58-2.66 (1H, m), 3.06-3.16 (2H, m), 3.83 (2H, s), 3.89 (2H, s), 6.90-6.94 (1H,
m), 7.02-7.14 (2H, m), 7.83 (2H, br s).

実施例 2 0 1

3 - [4 - (2 , 6 - ジフルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー 1 H
- ピラジン - 2 - オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3-[4-(2,6-ジフルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]メチルピラジン 213 mg から標記化合物 141 mg (収率 78%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.46-1.58 (2H, m), 1.86-2.02 (3H, m),
2.30-2.39 (2H, m), 3.03-3.10 (2H, m), 3.88 (2H, s), 3.98 (2H, d, J = 6.4 Hz),
6.85-6.99 (3H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.96 (1H, br s).

実施例 2 0 2

3-[4-[1-ヒドロキシイミノ-2-(2-フルオロフェニル)エチル]ピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン

3-[4-[2-(2-フルオロフェニル)アセチル]ピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン 150 mg をエタノール 3 ml に懸濁し、攪拌下ヒドロキシルアミン塩酸塩 47 mg および炭酸ナトリウム 193 mg を加え、1 時間加熱還流した。反応液に水、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え pH 7 とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。ジエチルエーテルを加えて不溶物を濾取し、標記化合物 109 mg (収率 70%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.68-1.88 (4H, m), 1.97-2.36 (3H, m),
2.98-3.08 (2H, m), 3.53-3.84 (4H, m), 7.01-7.12 (2H, m), 7.18-7.28 (2H, m),
7.86-7.93 (2H, m).

実施例 2 0 3

3-[4-[2-(2-フルオロフェニル)-1-(メトキシイミノ)エチル]ピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン

実施例 2 0 2 と同様の方法で、3-[4-[2-(2-フルオロフェニル)アセチル]ピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン 150 mg および o-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 57 mg から標記化合物 80 mg (収率 49%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.68-1.86 (4H, m), 2.15-2.50 (3H, m), 2.94-3.04 (2H, m), 3.52-3.88 (7H, m), 7.00-7.30 (4H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.95 (1H, br s).

実施例 204

5 3-[4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]メチルー1H-キノキサリン-2-オン

実施例 118 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3-[4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]メチルーキノキサリン 174 mg から標記化合物 116 mg (収率 77%) を得た。

10 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.50-1.62 (2H, m), 1.86-1.99 (3H, m), 2.23-2.32 (2H, m), 3.22-3.29 (2H, m), 3.88 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.90 (2H, s), 6.85-6.91 (1H, m), 6.95 (1H, dt, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.01-7.10 (2H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.52 (1H, dt, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.0, 0.8 Hz).

実施例 205

15 3-[4-(2-メトキシフェノキシメチル)ピペリジノ]メチルー1H-キノキサリン-2-オン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシキノキサリン-2-カルボキサルデヒド 150 mg および 4-(2-メトキシフェノキシメチル)ピペリジン塩酸塩 185 mg から 2-tert-ブトキシ-3-[4-(2-メトキシフェノキシメチル)ピペリジノ]メチルーキノキサリン 181 mg (収率 64%) を得た。

これを実施例 118 と同様の方法に付し、標記化合物 126 mg (収率 79%) を得た。

25 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.49-1.62 (2H, m), 1.88-2.04 (3H, m), 2.22-2.32 (2H, m), 3.20-3.27 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.87 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.88 (2H, s), 6.87-6.94 (4H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.35 (1H, dt, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.51

(1H, dt, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz).

実施例 206

3- [4- [2- (2-フルオロフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー 1
H-キノキサリン-2-オン

5 実施例 118 と同様の方法で 1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-キノキサリニルメチル) ピペリジン-4-イル] -2- (2-フルオロフェニル) エタノール 150 mg から標記化合物 109 mg (収率 84%) を得た。

1H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.83-1.95 (4H, m), 2.24-2.33 (2H, m),
2.46-2.55 (1H, m), 3.19-3.26 (2H, m), 3.79 (2H, s), 3.86 (2H, s), 7.02-7.07 (1H,
10 m), 7.10 (1H, dt, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.16 (1H, dt, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.20-7.28 (2H,
m), 7.35 (1H, dt, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.51 (1H, dt, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.92 (1H, dd, J =
8.0, 1.2 Hz).

実施例 207

15 3- [4- [2- (2-メチルフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー 1 H
-キノキサリン-2-オン

2- (2-メチルフェニル) -1- (ピペリジン-4-イル) エタノール塩酸塩 1
83 mg をジクロロメタン 3 ml に懸濁し、攪拌下 2-tert-ブトキシキノ
キサリン-3-カルボキサリデヒド 150 mg およびトリアセトキシ水素化ホウ
素ナトリウム 180 mg を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリ
20 ウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄
し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、1- [1-
- (3-tert-ブトキシ-2-キノキサリニルメチル) ピペリジン-4-イル]
-2- (2-メチルフェニル) エタノール 177 mg (収率 63%) を得た。

25 これを酢酸エチル 3 ml に溶解し、4 N塩化水素-酢酸エチル 3 ml を加え、室
温で 30 分放置した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタ

ンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル-メタノール）で精製し、ジエチルエーテルを加え不溶物を濾取し、標記化合物 177 mg（収率 79%）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.83-1.96 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.22-2.30 (2H, m), 2.44-2.53 (1H, m), 3.19-3.26 (2H, m), 3.77 (2H, s), 3.86 (2H, s), 7.06-7.11 (1H, m), 7.13-7.19 (3H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.35 (1H, dt, $J = 8.0$, 0.8 Hz), 7.51 (1H, dt, $J = 8.0$, 1.2 Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 8.0$, 1.2 Hz).

実施例 208

10 3-[3-[2-(2-フルオロフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例 118 と同様の方法で 1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-ピペリジン-3-イル]-2-(2-フルオロフェニル) エタノン 193 mg から標記化合物 143 mg（収率 87%）を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.42-1.54 (1H, m), 1.66-1.79 (1H, m), 1.80-1.88 (1H, m), 2.02-2.11 (1H, m), 2.20-2.29 (1H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.84-2.96 (2H, m), 3.03-3.10 (1H, m), 3.74-3.88 (4H, m), 7.05 (1H, ddd, $J = 9.6$, 7.8, 1.2 Hz), 7.09 (1H, td, $J = 7.8$, 1.2 Hz), 7.15 (1H, td, $J = 7.8$, 2.0 Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.79 (1H, br s), 7.83 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

20 実施例 209

3-[2-[2-(2-フルオロフェノキシ) エチル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例 137 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3-[2-[2-(2-フルオロフェノキシ) エチル] ピペリジノ] メチルーピラジン 15 mg から標記化合物 10 mg（収率 78%）を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.51-1.56 (1H, m), 1.62-1.80 (4H, m),

1.89-1.95 (1H, m), 1.97-2.06 (1H, m), 2.23-2.31 (1H, m), 2.49-2.55 (1H, m), 2.88-2.92 (1H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.84 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.01-4.16 (2H, m), 4.22 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.86-6.89 (2H, m), 7.02-7.09 (2H, m), 7.88 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.91 (1H, br s).

5 実施例 2 1 0

3- [4-ヒドロキシ-4- (2-メチルフェノキシメチル) ピペリジノ] メチル-1H-ピラジン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) -4- (2-メチルフェノキシメチル) ピペリジン-4-オール 2 7 m g から標記化合物 2 3 m g (収率 1 0 0 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.86-1.92 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.78 (2H, td, J = 10.6, 5.2 Hz), 2.85-2.91 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.92 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.88-6.93 (1H, m), 7.15-7.19 (2H, m), 7.84-7.88 (2H, m).

実施例 2 1 1

15 3- [4-ヒドロキシ-4- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチル-1H-ピラジン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) -4- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジン-4-オール 2 7 m g から標記化合物 2 3 m g (収率 1 0 0 %) を得た。

20 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.79-1.93 (4H, m), 2.77 (2H, td, J = 11.6, 3.2 Hz), 2.84-2.90 (2H, m), 3.90 (2H, s), 3.92 (2H, s), 6.91-6.99 (2H, m), 7.04-7.12 (2H, m), 7.88 (2H, s).

実施例 2 1 2

25 3- [4-ヒドロキシ-4- (2-メチル-5-フェニルピロール-1-イル) メチル-ピペリジノ] メチル-1H-ピラジン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメ

チル) - 4 - (2-メチル-5-フェニルピロール-1-イル) メチル-ピペリ
ジンを 4-オール 42 mg から標記化合物 32 mg (収率 88%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.19-1.43 (6H, m), 2.37 (3H, s), 2.40-2.50
(2H, m), 2.52-2.66 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.00 (1H, dd, J=3.2, 2.4 Hz), 6.13 (1H,
5 d, J = 3.2 Hz), 7.26-7.34 (3H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.84 (2H, br s).

実施例 213

2-フルオロ-N-[4-ヒドロキシ-1-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-
2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] ベンズアミド

実施例 137 と同様の方法で N-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジ
10 ニルメチル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル] メチル-2-フルオロベ
ンズアミド 18 mg から標記化合物 8 mg (収率 51%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.72-1.82 (2H, m), 2.04-2.31 (4H, m),
2.73-2.85 (2H, m), 3.55 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.91 (2H, s), 6.76-6.83 (1H, m),
7.43-7.48 (2H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 7.79-7.82 (2H, m), 7.89 (1H, s).

実施例 214

2-フルオロ-N-(2-フルオロベンゾイル) -N-[4-ヒドロキシ-1-
(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イ
ル] ベンズアミド

実施例 137 と同様の方法で N-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジ
20 ニルメチル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル] メチル-2-フルオロ
N-(2-フルオロベンゾイル) ベンズアミド 18 mg から標記化合物 8 mg (収
率 51%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.96-2.05 (2H, m), 2.44-2.52 (2H, m),
2.60-2.70 (2H, m), 2.88-2.91 (2H, m), 3.87 (2H, s), 4.12 (2H, dd, J = 6.4, 1.2 Hz),
25 7.07-7.20 (2H, m), 7.23-7.29 (1H, m), 7.42-7.65 (3H, m), 7.72-7.78 (1H, m),
7.79-7.84 (1H, m), 7.94 (1H, td, J = 7.8, 1.8 Hz), 8.04-8.09 (1H, m).

実施例 2 1 5

3- [4- (3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピペリジノ] メチル-1H-ピラジン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3- [4- (3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピペリジノ] メチル-ピラジン
60 mg から標記化合物 48 mg (収率 93%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.09-2.27 (4H, m), 2.48 (2H, t, J = 10.2 Hz), 3.05-3.16 (3H, m), 3.87 (2H, s), 7.45-7.53 (3H, m), 7.73 (1H, br s), 7.79-7.82 (1H, m), 8.06-8.09 (2H, m).

実施例 2 1 6

3- [4- (エトキシカルボニル) -4- (2-フェニルエチル) ピペリジノ] メチル-1H-ピラジン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法でエチル 1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) -4- (2-フェニルエチル) ピペリジン-4-カルボキシレート
20 mg から標記化合物 24 mg (収率 100%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.60-1.68 (2H, m), 1.83-1.88 (2H, m), 2.30 (2H, d, J = 12.8 Hz), 2.41 (2H, t, J = 11.6 Hz), 2.49-2.54 (2H, m), 2.85-2.92 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.19 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.13 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.28 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.80-7.86 (2H, m).

実施例 2 1 7

3- [4- (2-フルオロフェニル) エチニル-4-ヒドロキシピペリジノ] メチル-1H-ピラジン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) -4- [(2-フルオロフェニル) エチニル] ピペリジン-4-オール
2 mg から標記化合物 79 mg (収率 91%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.05-2.11 (2H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 2.75

(2H, t, J = 9.0 Hz), 2.90-2.97 (2H, m), 3.89 (2H, s), 7.06-7.13 (2H, m), 7.29-7.36 (1H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.79 (1H, br s), 7.82-7.85 (1H, m).

実施例 2 1 8

3- [4- (2-メチルフェニル) エチニル-4-ヒドロキシピペリジノ] メチル-1 H-ピラジニン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) -4- [(2-メチルフェニル) エチニル] ピペリジン-4-オール 1 0 3 m g から標記化合物 6 5 m g (収率 7 4 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.05-2.10 (2H, m), 2.12-2.18 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.74 (2H, d, J = 10.2 Hz), 2.90-2.99 (2H, m), 3.87 (2H, d, J = 3.2 Hz), 7.11-7.17 (1H, m), 7.18-7.27 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.68-7.76 (1H, m), 7.76-7.82 (1H, m).

実施例 2 1 9

3- [4-ヒドロキシメチル-4- (2-フェニルエチル) ピペリジノ] メチル-1 H-ピラジニン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) -4- (2-フェニルエチル) ピペリジン-4-メタノール 6 2 m g から標記化合物 5 0 m g (収率 9 4 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.60-1.77 (6H, m), 2.53-2.74 (6H, m), 3.59 (2H, s), 3.86 (2H, s), 7.12-7.21 (3H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.86-7.94 (2H, m).

実施例 2 2 0

3- [4- [2- (2-フルオロフェニル) エチル] -4-ヒドロキシピペリジノ] メチル-1 H-ピラジニン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) -4- [2- (2-フルオロフェニル) エチル] ピペリジン-4-オール 1 9 m g から標記化合物 5 m g (収率 3 1 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.72-1.86 (6H, m), 2.68-2.83 (6H, m), 3.90 (2H, s), 6.98-7.09 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m), 7.89-7.93 (2H, m).

実施例 2 2 1

3- [4-シアノ-4- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチル
- 1 H-ピラジン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) -4- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジン-4-カルボニトリル 55 mg から標記化合物 46 mg (収率 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.91 (2H, td, $J = 13.6, 3.4$ Hz), 2.09-2.20 (2H, m), 2.58-2.68 (2H, m), 3.10-3.17 (2H, m), 3.84 (2H, s), 4.06 (2H, s), 6.95-7.02 (2H, m), 7.04-7.13 (2H, m), 7.40-7.49 (1H, m), 7.62-7.68 (1H, m).

実施例 2 2 2

3- [4-ヒドロキシ-4- [2- (2-メチルフェニル) エチル] ピペリジノ]
メチル-1 H-ピラジン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) -4- [2- (2-メチルフェニル) エチル] ピペリジン-4-オール 138 mg から標記化合物 100 mg (収率 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.73-1.77 (4H, m), 1.84 (2H, td, $J=13.0, 4.4$ Hz), 2.32 (3H, s), 2.68-2.75 (4H, m), 2.79-2.87 (2H, m), 3.90 (2H, s), 7.09-7.17 (4H, m), 7.87 (2H, br s).

実施例 2 2 3

3- [4-フルオロ-4- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチル
- 1 H-ピラジン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3- [4-フルオロ-4- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチル-ピラジン 18 mg から標記化合物 11 mg (収率 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.90-2.14 (4H, m), 2.64 (2H, td, $J = 12.0$, 2.6 Hz), 2.93-2.98 (2H, m), 3.87 (2H, s), 4.06 (2H, d, $J = 30.0$ Hz), 6.91-7.01 (2H, m), 7.03-7.11 (2H, m), 7.63 (1H, br s), 7.75 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

実施例 2 2 4

5 3- [4- (2-フルオロフェノキシメチル) -4- [2- (2-フルオロフェニル) エチル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3- [4- (2-フルオロフェノキシメチル) -4- [2- (2-フルオロフェニル) エチル] ピペリジノ] メチルーピラジニン 36 mg から標記化合物 26 mg (収率 81%) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.75-1.90 (6H, m), 2.61-2.66 (2H, m), 2.68-2.76 (4H, m), 3.88 (2H, s), 3.93 (2H, s), 6.90-7.20 (8H, m), 7.82-7.86 (2H, m).

実施例 2 2 5

15 3- [4- [2- (2-フルオロフェニル) エチル] -4- (2-メチルフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3- [4- [2- (2-フルオロフェニル) エチル] -4- (2-メチルフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルーピラジニン 21 mg から標記化合物 14 mg (収率 75%) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.60-1.91 (4H, m), 2.26 (3H, s), 2.60-2.65 (2H, m), 2.72-2.77 (4H, m), 3.79-3.86 (2H, m), 3.88 (4H, s), 6.76-6.91 (2H, m), 6.97-7.07 (2H, m), 7.09-7.20 (4H, m), 7.88 (2H, br s).

実施例 2 2 6

25 3- [2- (2-フルオロフェノキシ) -7-アザスピロ [3. 5] ノナ-7-イル] メチルー1H-ピラジニン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 7- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) -2- (2-フルオロフェノキシ) -7-アザスピロ [3. 5] ノナン 3

3 m g から標記化合物 2 5 m g (収率 8 8 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.78 (4H, dt, J = 15.2, 5.4 Hz), 2.02-2.07 (2H, m), 2.40-2.70 (6H, m), 3.83 (2H, s), 4.71 (1H, quintet, J = 6.8 Hz), 6.78 (1H, td, J = 8.2, 1.6 Hz), 6.88 (1H, tdd, J = 7.8, 4.4, 1.6 Hz), 7.02 (1H, tt, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.07 (1H, ddd, J = 11.6, 8.0, 1.6 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.94 (1H, br s).

実施例 2 2 7

3 - [4 - [2 - (2 - メチルフェニル) エチル] アゼパン - 1 - イル] メチル - 1 H - ピラジン - 2 - オン シュウ酸塩

実施例 1 1 8 と同様の方法で 1 - (3 - t e r t - ブトキシ - 2 - ピラジニルメチル) - 4 - [2 - (2 - メチルフェニル) エチル] アゼパン 1 0 9 m g から 3 - [4 - [2 - (2 - メチルフェニル) エチル] アゼパン - 1 - イル] メチル - 1 H - ピラジン - 2 - オン 6 7 m g を得、これを常法に従って、シュウ酸塩とし標記化合物 7 1 m g (収率 6 1 %、2 工程) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.27-1.35 (1H, m), 1.39-1.45 (2H, m), 1.56-1.64 (2H, m), 1.70-1.90 (4H, m), 2.23 (3H, br s), 2.51-2.55 (2H, m), 3.07-3.29 (4H, m), 4.17 (2H, s), 7.04-7.11 (4H, m), 7.35 (1H, d, J = 4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 4 Hz).

実施例 2 2 8

(E) - 5 - [4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル] ピペリジノ] メチル - 1 H, 3 H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン

(E) - 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル] ピペリジン 1 0 0 m g をテトラヒドロフラン 3 m l に溶解し、攪拌下 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボキサリデヒド 1 1 6 m g、酢酸 0. 0 5 m l およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 1 9 8 m g を加え、室温で 2 0 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 2 0 0 m g を追加し室

温で終夜撹拌した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；テトラヒドロフラン－メタノール）で精製した。酢酸エチルを加え濾取し、標記化合物 90 mg（収率 38%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.32-1.44 (2H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 2.07-2.18 (1H, m), 2.79-2.85 (2H, m), 3.11 (2H, s), 6.35 (1H, dd, J = 16.0, 6.4 Hz), 6.47 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.22-7.29 (2H, m), 7.57 (1H, dt, J = 7.2, 1.6 Hz), 10.76 (1H, br s), 11.04 (1H, br s).

実施例 229

4-〔4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ〕メチル-2H-ピリダジン-3-オン

メチル 3-メトキシピリダジン-4-カルボキシレート 1.82 g をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、撹拌下 -70°C 以下で水素化ジイソブチルアルミニウム 11 ml (1.01 M、トルエン溶液) を滴下し、1 時間撹拌した。-45°C まで昇温させ、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応液に 1 N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製した。得られた生成物をジクロロメタン 3 ml に溶解し、氷冷撹拌下 4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン塩酸塩 220 mg、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 288 mg を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製した。得られた生成物をエタノール 4 ml に溶解し、撹拌下 4 N 塩化水素-酢酸エチル 1 ml を加え、3 時間加熱還流した。反応

液を放冷し、濃塩酸 1 m l を加え 3 時間加熱還流した後に 7 日間室温で撈拌した。
 反応液に 5 N 水酸化ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽
 和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。ジエ
 チルエーテルを加え不溶物を濾取し、標記化合物 1 3 m g (収率 0. 4 %) を得
 た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.41-1.56 (2H, m), 1.84-1.97 (3H, m),
 2.16-2.24 (2H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 3.51 (2H, d, J = 1.2 Hz), 3.89 (2H, d, J =
 6.0 Hz), 6.86-6.92 (1H, m), 6.96 (1H, td, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.02-7.11 (2H, m),
 7.39 (1H, dt, J = 4.0, 1.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 4.0 Hz).

実施例 2 3 0

5 - [4 - (2 - フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー 3 H - ピリ
 ミジン - 4 - オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 4 - t e r t - ブトキシ - 5 - [4 - (2 - フルオ
 ロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルーピリミジン 1 6 7 m g から標記化合
 物 1 1 6 m g (収率 8 1 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.39-1.52 (2H, m), 1.84-1.96 (3H, m),
 2.11-2.20 (2H, m), 2.96-3.03 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.88 (2H, d, J = 6.4 Hz),
 6.85-6.92 (1H, m), 6.95 (1H, dt, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.02-7.10 (2H, m), 8.10 (1H, s),
 8.19 (1H, s).

実施例 2 3 1

6 - [2 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (2 - フルオロフェノキシメチル) ピペリジ
 ノ] エチル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン

実施例 1 1 8 と同様の方法で 1 - [2 - (6 - t e r t - ブトキシピリジン - 2
 - イル) エチル] - 4 - (2 - フルオロフェノキシメチル) ピペリジン - 4 - オ
 ール 1 8 m g から標記化合物 1 2 m g (収率 7 7 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.81-1.94 (4H, m), 2.35 (1H, br s), 2.31-2.59

(2H, m), 2.63-2.69 (2H, m), 2.74-2.80 (2H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 3.93 (2H, s), 5.92 (1H, dd, J = 6.8, 0.8 Hz), 6.38 (1H, dd, J = 9.2, 0.8 Hz), 6.90-7.01 (2H, m), 7.04-7.12 (2H, m), 7.27 (1H, dd, J = 9.2, 6.8 Hz).

実施例 2 3 2

5 3- [2- [4- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] -1 H-ピラジン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3- [2- [4- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] ピラジン 36 mg から標記化合物 23 mg (収率 77%) を得た。

10 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.52-1.64 (2H, m), 1.93-2.06 (3H, m), 2.26-2.36 (2H, m), 2.83-2.88 (2H, m), 3.07-3.13 (2H, m), 3.20-3.28 (2H, m), 3.90 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.87-6.98 (2H, m), 7.03-7.11 (2H, m), 7.74 (1H, br s), 7.78 (1H, br s).

実施例 2 3 3

15 6- [2- [4- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] -1 H-ピラジン-2-オン

2-tert-ブトキシ-6- [2- [4- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] ピラジン 167 mg を酢酸エチル 3 ml に溶解し、4 N塩化水素-酢酸エチル 3 ml を加え、室温で 30 分放置した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチルエーテルを加え濾取し、標記化合物 113 mg (79%) を得た。

20 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.44-1.56 (2H, m), 1.91-2.04 (3H, m), 2.11-2.19 (2H, m), 2.61-2.66 (2H, m), 2.73-2.78 (2H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 3.91 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.86-6.93 (1H, m), 6.96 (1H, dt, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.03-7.11 (2H, m), 7.12 (1H, s), 8.02 (1H, s).

実施例 2 3 4

(E) - 6 - [2 - [4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル] ピペリジノ]
エチル] - 1 H - ピラジン - 2 - オン

実施例 1 1 8 と同様の方法で (E) - 2 - t e r t - ブトキシ - 6 - [2 - [4 -
 5 - [2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル] ピペリジノ] エチル] ピラジン 1 3
 m g から標記化合物 3 m g (収率 3 0 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.62-1.75 (2H, m), 1.85-1.93 (2H, m),
 2.14-2.32 (3H, m), 2.61-2.66 (2H, m), 2.74-2.79 (2H, m), 3.07-3.14 (2H, m), 6.25
 (1H, dd, J = 16.0, 7.2 Hz), 6.58 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.02 (1H, ddd, J = 10.8, 8.0,
 10 1.2 Hz), 7.09 (1H, dt, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.12 (1H, s), 7.15-7.22 (1H, m), 7.45 (1H,
 dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 8.03 (1H, s).

実施例 2 3 5

6 - [2 - [4 - (2 - クロロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] - 1 H
- ピラジン - 2 - オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2 - t e r t - ブトキシ - 6 - [2 - [4 - (2 -
 15 クロロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] ピラジン 1 4 5 m g から標記化
 合物 5 5 m g (収率 4 4 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.46-1.59 (2H, m), 1.93-2.06 (3H, m),
 2.12-2.21 (2H, m), 2.61-2.66 (2H, m), 2.74-2.79 (2H, m), 3.09-3.16 (2H, m), 3.90
 20 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.87-6.94 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.22 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz),
 7.36 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 8.02 (1H, s).

実施例 2 3 6

6 - [2 - [4 - (2 - メチルフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] - 1 H
- ピラジン - 2 - オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2 - t e r t - ブトキシ - 6 - [2 - [4 - (2 -
 25 メチルフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] ピラジン 1 5 2 m g から標記化

合物 86 mg (収率 66%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.49-1.62 (2H, m), 1.88-2.01 (3H, m),
2.12-2.20 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.61-2.66 (2H, m), 2.74-2.79 (2H, m), 3.09-3.16
(2H, m), 3.86 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.86 (1H, dt, J = 7.6,
1.2 Hz), 7.12-7.18 (3H, m), 8.02 (1H, s).

実施例 237

6-[2-[4-[2-(2-フルオロフェニル) アセチル] ピペリジノ] エチル]-1H-ピラジン-2-オン

2-(2-フルオロフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル) エタノン塩酸塩
1.00 g を N, N-ジメチルホルムアミド 8 ml に溶解し、攪拌下炭酸カリウ
ム 643 mg および 2-tert-ブトキシ-6-ビニルピラジン 899 mg を
加え 100℃ で 64 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有
機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し
た。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢
酸エチル) で精製した。得られた生成物に 4 N 塩化水素-酢酸エチル 3 ml を加
え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム溶液を加え、ジ
クロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム
で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶
媒; クロロホルム-メタノール-アンモニア水) で精製し、標記化合物 27 mg
(収率 2%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.83-1.94 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m),
2.19-2.28 (2H, m), 2.50-2.62 (3H, m), 2.71-2.76 (2H, m), 2.99-3.06 (2H, m), 3.80
(2H, s), 7.06 (1H, ddd, J = 9.8, 8.0, 1.2 Hz), 7.09-7.14 (2H, m), 7.18 (1H, td, J =
8.0, 2.0 Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 8.02 (1H, s).

実施例 238

6-[2-[4-(3-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル]-1

H-ピラジン-2-オン

実施例 118 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-[2-[4-(3-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] ピラジン 304 mg から標記化合物 219 mg (収率 84%) を得た。

- 5 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.45-1.57 (2H, m), 1.84-1.99 (3H, m), 2.10-2.18 (2H, m), 2.61-2.66 (2H, m), 2.74-2.79 (2H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 3.83 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.58-6.70 (3H, m), 7.12 (1H, s), 7.22 (1H, dt, J = 8.0, 6.8 Hz), 8.02 (1H, s).

実施例 239

- 10 6-[2-[4-(2,4-ジフルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル]-1 H-ピラジン-2-オン

実施例 118 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-[2-[4-(2,4-ジフルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] ピラジン 280 mg から標記化合物 201 mg (収率 83%) を得た。

- 15 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.43-1.56 (2H, m), 1.88-2.02 (3H, m), 2.10-2.19 (2H, m), 2.61-2.66 (2H, m), 2.73-2.79 (2H, m), 3.08-3.16 (2H, m), 3.87 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.76-6.94 (3H, m), 7.12 (1H, s), 8.02 (1H, s).

実施例 240

- 20 6-[2-[4-(2-メトキシフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル]-1 H-ピラジン-2-オン

実施例 118 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-[2-[4-(2-メトキシフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] ピラジン 305 mg から標記化合物 192 mg (収率 56%) を得た。

- 25 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.44-1.56 (2H, m), 1.94-2.06 (3H, m), 2.10-2.18 (2H, m), 2.61-2.66 (2H, m), 2.73-2.78 (2H, m), 3.07-3.14 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.89 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.87-6.96 (4H, m), 7.13 (1H, s), 8.01 (1H, s).

実施例 2 4 1

6-[2-[4-(2, 5-ジフルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル]
-1H-ピラジン-2-オン

実施例 1 1 8 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-[2-[4-(2,
 5-ジフルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] ピラジン 2 3 6 m g か
 ら標記化合物 1 7 8 m g (収率 8 8 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.44-1.57 (2H, m), 1.90-2.03 (3H, m),
 2.11-2.21 (2H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 2.73-2.81 (2H, m), 3.08-3.17 (2H, m), 3.87
 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.54-6.61 (1H, m), 6.65-6.72 (1H, m), 6.96-7.04 (1H, m), 7.12
 (1H, s), 8.01 (1H, s).

実施例 2 4 2

6-[2-[4-(2, 3-ジフルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル]
-1H-ピラジン-2-オン

実施例 1 1 8 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-[2-[4-(2,
 3-ジフルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] ピラジン 1 7 2 m g か
 ら標記化合物 1 2 4 m g (収率 8 5 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.44-1.56 (2H, m), 1.91-2.03 (3H, m),
 2.12-2.20 (2H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 2.74-2.80 (2H, m), 3.09-3.16 (2H, m), 3.91
 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.70-6.81 (2H, m), 6.98 (1H, ddt, J = 8.4, 6.0, 2.4 Hz), 7.13
 (1H, s), 8.02 (1H, s).

実施例 2 4 3

6-[2-[4-[2-(2-フルオロフェニル) エチル] ピペリジノ] エチル]
-1H-ピラジン-2-オン

実施例 1 1 8 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-[2-[4-[2-
 (2-フルオロフェニル) エチル] ピペリジノ] エチル] ピラジン 3 0 9 m g か
 ら標記化合物 2 4 0 m g (収率 9 1 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.28-1.47 (3H, m), 1.57-1.64 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 2.02-2.11 (2H, m), 2.59-2.75 (6H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 6.97-7.03 (1H, m), 7.06 (1H, dt, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.12 (1H, s), 7.13-7.21 (2H, m), 8.01 (1H, s).

5 実施例 2 4 4

6-[2-[4-[(2-フルオロフェニル) エチニル] ピペリジノ] エチル]-1H-ピラジン-2-オン

実施例 1 1 8 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-[2-[4-[(2-フルオロフェニル) エチニル] ピペリジノ] エチル] ピラジン 5 9 m g から標記
10 化合物 3 6 m g (収率 7 4 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.88-1.97 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.52 (1H, br s), 2.61-2.67 (2H, m), 2.75-2.80 (2H, m), 2.86 (4H, br s), 7.03-7.11 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.24-7.30 (1H, m), 7.41 (1H, dt, J = 7.2, 1.6 Hz), 8.03 (1H, s).

実施例 2 4 5

15 6-[2-[4-(フェノキシメチル) ピペリジノ] エチル]-1H-ピラジン-2-オン

2-tert-ブトキシ-6-ビニルピラジン 4 7 1 m g および 4-(フェノキシメチル) ピペリジン 5 0 5 m g をエタノール 1 0 m l に溶解し、8 0 °C で 4 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラ
20 フィー (溶媒; n-ヘキサノール-酢酸エチル) で精製し、2-tert-ブトキシ-6-[2-(4-フェノキシメチルピペリジノ) エチル] ピラジンを得た。

これを酢酸エチル 3 m l に溶解し、4 N 塩化水素-酢酸エチル 3 m l を加え、室温で 1. 5 時間放置した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
25 後、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチルエーテルを加え濾取し、標記化合物 2 7 3 m g (収率 9 4 %、2 工程) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.46-1.58 (2H, m), 1.85-2.00 (3H, m), 2.11-2.19 (2H, m), 2.61-2.66 (2H, m), 2.74-2.78 (2H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 3.85 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.88-6.97 (3H, m), 7.12 (1H, s), 7.26-7.32 (2H, m), 8.02 (1H, s).

5 実施例 2 4 6

6-[2-[4-(4-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]エチル]-1
H-ピラジン-2-オン

実施例 2 4 5 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-ビニルピラジン 4 3
6 m g および 4-(4-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン 5 1 2 m g から
10 標記化合物 2 4 2 m g (収率 3 0 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.45-1.57 (2H, m), 1.83-1.98 (3H, m), 2.10-2.18 (2H, m), 2.61-2.66 (2H, m), 2.73-2.78 (2H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 3.81 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.80-6.86 (2H, m), 6.94-7.01 (2H, m), 7.12 (1H, s), 8.02 (1H, s).

15 実施例 2 4 7

6-[2-[4-(2,6-ジフルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]エチル]
-1H-ピラジン-2-オン

実施例 1 1 8 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-6-[2-[4-(2,
6-ジフルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]エチル]ピラジン 3 1 6 m g か
20 ら標記化合物 2 4 2 m g (収率 8 9 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.43-1.55 (2H, m), 1.85-2.03 (3H, m), 2.10-2.18 (2H, m), 2.61-2.66 (2H, m), 2.73-2.78 (2H, m), 3.07-3.14 (2H, m), 4.00 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.85-6.99 (3H, m), 7.12 (1H, s), 8.01 (1H, s).

実施例 2 4 8

25 6-[2-[4-[2-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリ
ジノ]エチル]-1H-ピラジン-2-オン

実施例 1 1 8 と同様の方法で 2 - [1 - [2 - (6 - t e r t - ブトキシ - 2 -
ピラジニル) エチル] - ピペリジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロフェニル)
エタノン 8 9 m g から標記化合物 3 6 m g (収率 4 5 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.44-1.54 (2H, m), 1.84-1.93 (2H, m),
2.10-2.22 (3H, m), 2.60-2.66 (2H, m), 2.73-2.78 (2H, m), 2.93-2.98 (2H, m),
3.04-3.53 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.28-7.32 (1H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 7.63-7.68
(1H, m), 7.74-7.78 (1H, m), 8.03 (1H, s).

実施例 2 4 9

6 - [2 - [4 - (2 - フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] - 1
- メチル - 1 H - ピラジン - 2 - オン

6 - [2 - [4 - (2 - フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] - 1
H - ピラジン - 2 - オン 3 3 0 m g を N, N - ジメチルホルムアミド 3 m l に溶解
し、攪拌下水素化ナトリウム (7 0 % 油中懸濁) 4 4 m g を加え、室温で 1 時間
攪拌した。ヨウ化メチル 0 . 0 6 8 m l を加え室温で終夜攪拌した。反応液に水
を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸
マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (溶媒 ; 酢酸エチル) で精製した。ジエチルエーテルを加え濾取
し、標記化合物 1 1 6 m g (収率 3 4 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.35-1.48 (2H, m), 1.83-1.94 (3H, m),
2.07-2.16 (2H, m), 2.63-2.68 (2H, m), 2.78-2.84 (2H, m), 2.96-3.03 (2H, m), 3.52
(3H, s), 3.87 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.86-6.92 (1H, m), 6.96 (1H, dt, J = 8.8, 1.6 Hz),
7.02-7.10 (2H, m), 7.23 (1H, s), 8.03 (1H, s).

実施例 2 5 0

3 - (2 - フルオロベンジル) - 8 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピ
リジルメチル) - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカー - 2 - オン

実施例 1 3 0 と同様の方法で 3 - (2 - フルオロベンジル) - 8 - (2 - メトキ

シピリジン-3-イル) メチル-1-オキサー-3, 8-ジアザスピロ [4. 5]
デカー-2-オン 13 mg から標記化合物 6 mg (収率 48%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.73-1.80 (2H, m), 1.90-1.95 (2H, m),
2.55-2.68 (4H, m), 3.20 (2H, s), 3.49 (2H, s), 4.50 (2H, s), 6.29 (1H, t, J = 2.6
5 Hz), 7.07 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.28-7.36 (3H, m), 7.50
(1H, d, J = 6.4 Hz).

実施例 251

3-[4-ヒドロキシ-4-(2-メチル-5-フェニルピロール-1-イル)
メチル-ピペリジノ] メチル-1H-ピリジン-2-オン

4-ヒドロキシ-4-(2-フェニル-5-メチルピロール-1-イル) メチル
10 -ピペリジン 35 mg をジクロロメタン 5 ml に溶解し、2-オキソ-1, 2-
ジヒドロピリジン-3-カルボキサルデヒド 16 mg、酢酸 0.02 ml を加え、
室温で 20 分撹拌した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 41 mg を加え
室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチ
15 ルおよびクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を
減圧下留去した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精
製し、標記化合物 19 mg (収率 39%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.25-1.51 (6H, m), 2.18-2.30 (2H, m), 2.39
(3H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 3.38 (2H, s), 6.00 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.12 (1H, d, J =
20 3.6 Hz), 6.25-6.33 (1H, m), 7.26-7.44 (7H, m).

実施例 252

3-[4-ヒドロキシ-4-(2-メチルフェノキシメチル) ピペリジノ] メチ
ル-1H-ピリジン-2-オン

実施例 122 と同様の方法で 4-ヒドロキシ-4-(2-メチルフェノキシメチ
25 ル) ピペリジン塩酸塩 40 mg、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-
カルボキサルデヒド 19 mg から標記化合物 16 mg (収率 31%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.80-1.85 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.55-2.63 (2H, m), 2.71-2.77 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.84 (2H, s), 6.33 (1H, t, J = 6.6 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.89-6.91 (1H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.36 (1H, dd, J = 6.4, 2.0 Hz), 7.55-7.58 (1H, m).

5 実施例 2 5 3

3- [4-ヒドロキシ-4-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチル-1 H-ピリジン-2-オン

10 実施例 1 2 2 と同様の方法で 4-(2-フルオロフェノキシメチル)-4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 40 mg、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサリデヒド 19 mg から標記化合物 3 mg (収率 16%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.80-1.85 (4H, m), 2.55-2.63 (2H, m), 2.71-2.77 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.89 (2H, s), 6.33 (1H, t, J= 6.8 Hz), 6.89-6.95 (1H, m), 6.97 (1H, td, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.03-7.11 (2H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.54-7.57 (1H, m).

15 実施例 2 5 4

5-クロロ-3-[4-ヒドロキシ-4-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチル-1 H-ピリジン-2-オン

20 実施例 1 2 2 と同様の方法で 4-(2-フルオロフェノキシメチル)-4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 40 mg、5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサリデヒド 29 mg から標記化合物 18 mg (収率 32%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.75-1.90 (4H, m), 2.63 (2H, td, J = 11.4, 3.0 Hz), 2.73-2.80 (2H, m), 3.59 (2H, s), 3.89 (2H, s), 6.90-6.97 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 12.2, 1.8 Hz), 7.04-7.07 (1H, m), 7.08-7.12 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.69 (1H, br s).

実施例 2 5 5

3- [4- (エトキシカルボニル) - 4- (2-フェニルエチル) ピペリジノ]
メチルー 1 H-ピリジン-2-オン

実施例 1 3 0 と同様の方法でエチル 1- (2-メトキシ-3-ピリジニルメチル) - 4- (2-フェニルエチル) ピペリジン-4-カルボキシレート 2 0 m g から標記化合物 1 7 m g (収率 8 8 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.43-1.63 (2H, m), 1.81-1.86 (2H, m), 2.20-2.28 (4H, m), 2.49-2.54 (2H, m), 2.75-2.82 (2H, m), 3.46 (2H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.32 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.14 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.15-7.20 (1H, m), 7.25-7.29 (3H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.52-7.58 (1H, m).

実施例 2 5 6

3- [4-ヒドロキシメチルー 4- (2-フェニルエチル) ピペリジノ] メチルー 1 H-ピリジン-2-オン

実施例 1 3 0 と同様の方法で 1- (2-メトキシピリジン-3-イル) メチルー 4- (2-フェニルエチル) ピペリジン-4-メタノール 2 3 m g から標記化合物 4 m g (収率 3 2 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.56-1.61 (4H, m), 1.69-1.74 (2H, m), 2.50-2.60 (6H, m), 3.50 (2H, s), 3.56 (2H, s), 6.30-6.38 (1H, m), 7.17-7.21 (3H, m), 7.26-7.31 (3H, m), 7.48-7.53 (1H, m).

実施例 2 5 7

3- [4- (2-フルオロフェノキシメチル) - 4- (2-フェニルエチル) ピペリジノ] メチルー 1 H-ピリジン-2-オン

実施例 1 3 0 と同様の方法で 3- [4- (2-フルオロフェノキシメチル) - 4- (2-フェニルエチル) ピペリジノ] メチルー 2-メトキシピリジン 5 m g から標記化合物 2 m g (収率 4 1 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.53-1.94 (6H, m), 2.32-2.45 (2H, m),

2.59-2.63 (2H, m), 3.15-3.40 (2H, m), 4.16 (2H, s), 4.39 (2H, s), 6.45-6.55 (1H, m), 7.11-7.55 (11H, m).

実施例 258

3- [4-ヒドロキシ-4- [(2-フルオロフェニル) エチニル] ピペリジノ]

5 メチル-1H-ピリジン-2-オン

1- (tert-ブトキシカルボニル) -4-ヒドロキシ-4- [(2-フルオロフェニル) エチニル] ピペリジン 1.4 g を酢酸エチル 20 ml に溶解し、4 N 塩化水素-酢酸エチル 10 ml を加え、室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧下留去し、4-ヒドロキシ-4- [(2-フルオロフェニル) エチニル] ピペリジン塩酸塩 1.28 g を得た。

4-ヒドロキシ-4- [(2-フルオロフェニル) エチニル] ピペリジン塩酸塩 253 mg をジクロロメタン 10 ml に加え、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサリド 158 mg を加えた後、室温で 10 分撹拌した。

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 315 mg を加え室温で終夜撹拌した。

15 反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 32 mg (収率 10%) を得た。

1H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.99 (2H, ddd, J = 12.8, 9.2, 3.6 Hz), 2.04-2.13 (2H, m), 2.56-2.62 (2H, m), 2.80-2.84 (2H, m), 3.54 (2H, s), 6.32 (1H, t, J=6.6 Hz), 7.04-7.11 (2H, m), 7.26-7.33 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J = 6.4, 2.0 Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.57-7.60 (1H, m).

実施例 259

3- [4-ヒドロキシ-4- [(2-メチルフェニル) エチニル] ピペリジノ]

メチル-1H-ピリジン-2-オン

25 実施例 122 と同様の方法で 4-ヒドロキシ-4- [(2-メチルフェニル) エチニル] ピペリジン塩酸塩 66 mg、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3

ーカルボキサルデヒド 42 mg から標記化合物 18 mg (収率 21%) を得た。
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.95-2.02 (2H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 2.42
 (3H, s), 2.53-2.62 (2H, m), 2.79-2.85 (2H, m), 3.54 (2H, s), 6.31 (1H, t, J = 6.6
 Hz), 7.10-7.14 (1H, m), 7.18-7.24 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.38 (1H, d,
 5 J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 6.8 Hz).

実施例 260

2-アミノ-3-[4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]メチル -ピラジン

2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン 1.384 g のテトラヒドロフラン溶
 10 液 (15 ml) に -20°C で n-ブチルリチウム (2.46 M、n-ヘキサン溶
 液) 4 ml を窒素雰囲気下に加え、氷冷下 30 分撹拌した。反応混合物を -70°C
 に冷却し、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピラジン 800 mg の
 テトラヒドロフラン溶液 (3 ml) を滴下し、1 時間撹拌後、N, N-ジメチル
 ホルムアルデヒド 3 ml を加え、30 分間撹拌した。冷浴を除き 30 分撹拌した
 15 後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマ
 トグラフィー (溶媒; 酢酸エチル-n-ヘキサン) で精製し、粗 2-(tert
 -ブトキシカルボニルアミノ)ピラジン-3-カルボキサルデヒド 72 mg を得
 た。

これをジクロロメタン 3 ml に溶解し、4-(2-フルオロフェノキシメチル)
 20 ピペリジン塩酸塩 79 mg およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 102
 mg を加え室温で終夜撹拌した。反応液に 2 N 水酸化ナトリウム溶液を加え、酢
 酸エチルで抽出し、減圧下濃縮した。

残渣をジクロロメタン 1 ml に溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸 1 ml 加え、
 1 時間撹拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチル-水に分配し、有機層を水洗後、
 25 乾燥した。減圧下濃縮し、残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶
 媒; 酢酸エチル-n-ヘキサン) で精製し、標記化合物 8 mg (収率 8%、3工

程)を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.34-1.45 (2H, m), 1.86-1.96 (3H, m),
2.11-2.17 (2H, m), 2.87 (2H, d, J = 11.6 Hz), 3.69 (2H, s), 3.88 (2H, d, J = 6.0
Hz), 5.91 (2H, br s), 6.86-6.97 (2H, m), 7.03-7.10 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 3.0
Hz), 7.90 (1H, d, J = 3.0 Hz).

実施例 2 6 1

2-tert-ブチルチオ-3-[4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペ
リジノ]メチルーピラジン

実施例 1 と同様の方法で 2-(tert-ブチルチオ)ピラジン-3-カルボキ
サルデヒド 180 mg および 4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン
塩酸塩 248 mg から標記化合物 205 mg (収率 57%)を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.41-1.52 (2H, m), 1.59 (9H, s), 1.79-1.94
(3H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 2.95-3.02 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.85 (2H, d, J = 6.4
Hz), 6.84-6.90 (1H, m), 6.94 (1H, dt, J = 8.8, 1.6 Hz), 7.01-7.09 (2H, m), 8.21
(1H, d, J = 2.8 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 2 6 2

3-[4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]メチルー1H-ピラ
ジン-2-チオン

実施例 130 と同様の方法で 2-tert-ブチルチオ-3-[4-(2-フル
オロフェノキシメチル)ピペリジノ]メチルーピラジン 205 mg から標記化合
物 54 mg (収率 31%)を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.73-1.86 (2H, m), 2.11-2.24 (3H, m),
2.80-2.90 (2H, m), 3.43-3.50 (2H, m), 3.94 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.17 (2H, s),
6.91-6.97 (2H, m), 7.03-7.12 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.23 (1H, br s).

実施例 2 6 3

2-tert-ブトキシ-3-[4-(2-フルオロベンジルチオ)ピペリジノ]

メチルーピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
ヒド 187 mg および 4-(2-フルオロベンジルチオ) ピペリジン塩酸塩 22
7 mg から標記化合物 224 mg (収率 66%) を得た。

5 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.58 (9H, s), 1.63-1.75 (2H, m), 1.90-1.98
(2H, m), 2.16-2.25 (2H, m), 2.55-2.64 (1H, m), 2.89-2.97 (2H, m), 3.61 (2H, s),
3.76 (2H, s), 7.01 (1H, ddd, J = 9.8, 8.0, 1.2 Hz), 7.08 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz),
7.17-7.24 (1H, m), 7.34 (1H, td, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.01
(1H, d, J = 2.8 Hz).

10 実施例 264

2-tert-ブトキシ-3-[4-(2-フルオロベンジルスルホニル) ピペ
リジノ] メチルーピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
ヒド 147 mg および 4-(2-フルオロベンジルスルホニル) ピペリジン塩酸
15 塩 200 mg から標記化合物 168 mg (収率 59%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.58 (9H, s), 1.90-2.18 (6H, m), 2.72-2.81
(1H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 3.63 (2H, s), 4.28 (2H, s), 7.11 (1H, ddd, J = 9.8, 8.0,
1.2 Hz), 7.19 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.50 (1H, td, J = 8.0,
2.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.8 Hz).

20 実施例 265

2-tert-ブトキシ-3-[4-[(2-フルオロフェニルチオ) メチル] ピ
ペリジノ] メチルーピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
ヒド 43 mg および 4-[(2-フルオロフェニルチオ) メチル] ピペリジン塩酸
25 塩 52 mg から標記化合物 70 mg (収率 90%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.34-1.62 (3H, m), 1.58 (9H, s), 1.80-1.88

(2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.82 (1H, d, J = 6.8 Hz), 2.94-3.01 (2H, m), 3.61 (2H, s), 6.99-7.09 (2H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.32 (1H, td, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 266

5 2-tert-ブトキシ-3-[4-[(2-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジノ]メチルピラジン

製造例 116 と同様の方法で 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(2-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン 68 mg から 4-[(2-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン 49 mg を得た。

10 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 44 mg および 4-[(2-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン 49 mg をジクロロメタン 2 ml に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 65 mg を加え室温で終夜撹拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル-メタノール) で精製し、標記化合物 43 mg (収率 52%) を得た。

15 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.43-1.76 (3H, m), 1.60 (9H, s), 1.98-2.24 (4H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 2.94-3.06 (2H, m), 3.63 (2H, s), 7.09 (1H, ddd, J = 9.6, 8.0, 1.2 Hz), 7.37 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.43-7.50 (1H, m), 7.83 (1H, td, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 267

2-tert-ブトキシ-3-[4-[(2-フルオロフェニルスルホニル)メチル]ピペリジノ]メチルピラジン

25 実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 26 mg および 4-[(2-フルオロフェニルスルホニル)メチル]ピペリジン塩酸塩 36 mg から標記化合物 48 mg (収率 93%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.42-1.62 (2H, m), 1.57 (9H, s), 1.81-1.89 (2H, m), 1.98-2.18 (3H, m), 2.89-2.97 (2H, m), 3.22 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.59 (2H, s), 7.19-7.26 (1H, m), 7.33 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.60-7.66 (1H, m), 7.89-7.96 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 2.8 Hz).

5 実施例 2 6 8

5-tert-ブトキシ-3-クロロ-2-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)ピペリジノ]メチルーピラジン

10 実施例 1 と同様の方法で 5-tert-ブトキシ-3-クロロピラジン-2-カルボキサルデヒド 146 mg および 4-(2-フルオロベンジルオキシ)ピペリジン塩酸塩 201 mg から標記化合物 137 mg (収率 49%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.39-1.51 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.81-1.94 (3H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.97-3.03 (2H, m), 3.70 (2H, s), 3.84 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.83-6.88 (1H, m), 6.89-6.95 (1H, m), 6.99-7.08 (2H, m), 8.01 (1H, s).

15 実施例 2 6 9

2-tert-ブトキシ-3-[3-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]モルホリン-1-イル]メチルーピラジン

20 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 180 mg、3-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]モルホリン 251 mg をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、酢酸 0.07 ml、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 318 mg を加え室温で終夜撹拌した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル)で精製し標記化合物 329 mg (収率 88%) を得た。

25 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.59 (9H, s), 1.62-1.71 (1H, m), 1.72-1.82 (1H, m), 2.04 (1H, t, J = 11.2 Hz), 2.33 (1H, dt, J = 11.2, 3.6 Hz), 2.63-2.72 (1H,

m), 2.76-2.86 (3H, m), 3.50-3.58 (1H, m), 3.61 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.65 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.71 (1H, dt, $J = 11.2, 2.4$ Hz), 3.84-3.89 (1H, m), 6.94-7.04 (2H, m), 7.10-7.19 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

実施例 270

5 (E) - 2 - tert - ブトキシ - 3 - [3 - [2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル] モルホリン - 1 - イル] メチルーピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3 - tert - ブトキシピラジン - 2 - カルボキサリデヒド 126 mg および (E) - 3 - [2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル] モルホリン塩酸塩 170 mg から標記化合物 178 mg (収率 69%) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.60 (9H, s), 2.19 (1H, dt, $J = 11.2, 10.4$ Hz), 2.39 (1H, dt, $J = 11.2, 3.2$ Hz), 2.80-2.85 (1H, m), 2.95-3.00 (1H, m), 3.67 (2H, s), 3.83 (1H, dt, $J = 11.2, 2.4$ Hz), 3.94 (1H, ddd, $J = 11.2, 3.2, 1.2$ Hz), 4.24-4.30 (1H, m), 6.23 (1H, dd, $J = 16.0, 5.6$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 16.0, 1.2$ Hz), 7.00 (1H, ddd, $J = 10.8, 8.4, 1.2$ Hz), 7.06 (1H, dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.15-7.21 (1H, m), 7.40 (1H, dt, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

実施例 271

2 - tert - ブトキシ - 3 - [3 - (2 - フルオロフェノキシメチル) モルホリン - 1 - イル] メチルーピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3 - tert - ブトキシピラジン - 2 - カルボキサリデヒド 150 mg および 3 - (2 - フルオロフェノキシメチル) モルホリン塩酸塩 248 mg から標記化合物 258 mg (収率 83%) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.59 (9H, s), 2.27 (1H, dt, $J = 11.2, 5.6$ Hz), 2.39 (1H, dt, $J = 11.2, 3.6$ Hz), 2.78-2.84 (1H, m), 3.01-3.06 (1H, m), 3.69 (2H, s), 3.79 (1H, dt, $J = 11.2, 2.4$ Hz), 3.88-3.93 (1H, m), 3.98-4.10 (3H, m), 6.85-6.91 (1H, m), 6.93-7.07 (3H, m), 7.93 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

実施例 2 7 2

1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] -2- [2- (メチルチオ) フェニル] エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
 5 ヒド 115 mg および 2- [2- (メチルチオ) フェニル] -1- (ピペリジン-4-イル) エタノン塩酸塩 169 mg から標記化合物 196 mg (収率 83%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.59 (9H, s), 1.74-1.92 (4H, m), 2.12-2.22 (2H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.98-3.05 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.88
 10 (2H, s), 7.06-7.15 (2H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 2 7 3

1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] -2- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] エタノン

15 1- (ピペリジン-4-イル) -2- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] エタノン塩酸塩 200 mg をジクロロメタン 2 ml に懸濁し、攪拌 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 140 mg のジクロロメタン溶液 (2 ml) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 207 mg を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 249 mg (収率 88%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.60 (9H, s), 1.74-1.91 (4H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.95 (2H, d, J = 1.2 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.6 Hz),
 20 7.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 274

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-[2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
 ヒド 133 mg および 1-(ピペリジン-4-イル)-2-[2-(トリフルオ
 ロメトキシ) フェニル] エタノン塩酸塩 200 mg から標記化合物 266 mg (収
 率 95%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.59 (9H, s), 1.74-1.90 (4H, m), 2.14-2.22
 (2H, m), 2.38-2.47 (1H, m), 2.99-3.06 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.80 (2H, s),
 7.18-7.32 (4H, m), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 275

3-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル]-6-メチル-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-e] [1, 3] オキサチン-2-オン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
 ヒド 37 mg および 6-メチル-3-(ピペリジン-4-イル)-3, 4-ジヒ
 ドロピリド [2, 3-e] [1, 3] オキサチン-2-オン塩酸塩 48 mg から標
 記化合物 37 mg (収率 56%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.61 (9H, s), 1.74-1.80 (2H, m), 1.90-2.02
 (2H, m), 2.27-2.35 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.97-3.14 (2H, m), 3.67 (2H, s),
 4.23-4.32 (1H, m), 4.44 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz),
 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 276

2-[1-[4-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル]-3-メトキシピラジン

4-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジン 1.09 g をメタノール 15

ml に溶解し、チタニウム (IV) テトライソプロポキシド 1.53 ml、2-
 アセチル-3-メトキシピラジン [CAS No. 56343-40-9] 40
 0 mg を加え室温で終夜撹拌した。反応液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム 1
 48 mg を加え、室温で 5 時間撹拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えセライ
 トで濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグ
 5 ネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマト
 グラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し標記化合物 100 mg
 (収率 11%) を得た。

1H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.30-1.51 (2H, m), 1.40 (3H, d, J = 6.8 Hz),
 10 1.70-1.88 (3H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.87-2.94 (1H, m), 3.16-3.23 (1H, m), 3.82
 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.96 (3H, s), 4.15 (1H, q, J = 6.8 Hz), 6.82-6.94 (2H, m),
 6.98-7.07 (2H, m), 7.95 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 277

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-
 15 -イル]-2-(2-エトキシフェニル) エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサリデ
 ヒド 152 mg および 2-(2-エトキシフェニル)-1-(ピペリジン-4-
 イル) エタノン塩酸塩 200 mg から標記化合物 264 mg (収率 91%) を得
 た。

20 1H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.35 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.59 (9H, s),
 1.72-1.88 (4H, m), 2.11-2.19 (2H, m), 2.38-2.47 (1H, m), 2.97-3.04 (2H, m), 3.62
 (2H, s), 3.70 (2H, s), 3.99 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.87
 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.20 (1H, td, J = 7.6, 1.6
 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 278

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-

－イル]－2－(2-n-プロポキシフェニル)エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジニン-2-カルボキサルデ
 ヒド 145 mg および 1-(ピペリジン-4-イル)-2-(2-n-プロポキ
 シフェニル)エタノン塩酸塩 200 mg から標記化合物 276 mg (収率 97%)
 を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.00 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.59 (9H, s),
 1.70-1.87 (6H, m), 2.10-2.18 (2H, m), 2.37-2.47 (1H, m), 2.96-3.04 (2H, m), 3.62
 (2H, s), 3.71 (2H, s), 3.88 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.87
 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.20 (1H, td, J = 7.6, 1.6
 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 279

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-(2-フルオロフェニル)プロパノン

実施例 21 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジニン-2-カルボキサル
 デヒド 189 mg および 2-(2-フルオロフェニル)-1-(ピペリジン-4-
 イル)プロパノン 206 mg から標記化合物 300 mg (収率 86%) を得た。
¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.35 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.47-1.86 (4H, m),
 1.57 (9H, s), 1.98-2.14 (2H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.88-3.01 (2H, m), 3.58 (2H,
 s), 4.26 (1H, q, J = 7.0 Hz), 7.04 (1H, ddd, J = 9.6, 7.6, 1.2 Hz), 7.09 (1H, dd, J =
 7.6, 1.2 Hz), 7.15 (1H, td, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.18-7.26 (1H, m), 7.89 (1H, d, J =
 2.8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 280

1-[1-[1-(3-メトキシ-2-ピラジニル)エチル]ピペリジン-4-イル]-2-(2-フルオロフェニル)エタノン

トリエチルアミン 1.012 g をエタノール 10 ml に溶解し、2-(2-フル
 オロフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル)エタノン塩酸塩 2.575 g、

エタノール 10 ml、チタニウム (IV) テトライソプロポキシド 2.951 ml、2-アセチル-3-メトキシピラジン 760 mg を順次加え室温で 5 時間 20 分撹拌した。反応液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 1.59 g を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に炭酸ナトリウム溶液、酢酸エチルを加えセライトで濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、シリカゲルでろ過した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し標記化合物 169 mg (収率 9%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.38 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.63-1.88 (4H, m), 2.04-2.18 (2H, m), 2.32-2.41 (1H, m), 2.90-2.97 (1H, m), 3.10-3.16 (1H, m), 3.74 (2H, d, J = 0.8 Hz), 3.95 (3H, s), 4.16 (1H, q, J = 6.8 Hz), 6.98-7.15 (3H, m), 7.19-7.26 (1H, m), 7.95 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 281

c i s - 1 - (3 - t e r t - b u t o x y - 2 - p y r a z i n e m e t h y l) - 3 - (2 - f l u o r o p h e n o x y m e t h y l) p i p e r i d i n e - 4 - o l

実施例 269 と同様の方法で 3-tert-butoxy-pyrazine-2-carboxaldehyde 122 mg および c i s - 3 - (2 - f l u o r o p h e n o x y m e t h y l) - 4 - h y d r o x y p i p e r i d i n e 153 mg から標記化合物 198 mg (収率 75%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.58 (9H, s), 1.73-1.82 (1H, m), 1.85-1.94 (1H, m), 2.31-2.39 (1H, m), 2.57-2.76 (4H, m), 3.65 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.70 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.05-4.22 (3H, m), 6.85-6.92 (1H, m), 6.95 (1H, dt, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.00-7.08 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 282

t r a n s - 1 - (3 - t e r t - b u t o x y - 2 - p y r a z i n e m e t h y l) - 3 - (2

ーフルオロフェノキシメチル) ピペリジン-4-オール

実施例 269 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサル
デヒド 88 mg および trans-3-(2-フルオロフェノキシメチル)-
4-ヒドロキシピペリジン 110 mg から標記化合物 149 mg (収率 78%)
5 を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.58 (9H, s), 1.68-1.79 (1H, m), 1.94-2.00
(1H, m), 2.08-2.26 (3H, m), 2.96-3.03 (1H, m), 3.07-3.13 (1H, m), 3.58-3.71 (3H,
m), 4.04-4.14 (2H, m), 6.85-6.91 (1H, m), 6.95 (1H, dt, J = 8.4, 1.6 Hz),
7.00-7.08 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 283

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-
イル]-2-(1-ナフチル) エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサル
デヒド 149 mg および 2-(1-ナフチル)-1-(ピペリジン-4-イル) エ
15 タノン塩酸塩 200 mg から標記化合物 126 mg (収率 78%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.58 (9H, s), 1.76-1.87 (4H, m), 2.06-2.15
(2H, m), 2.42-2.51 (1H, m), 2.95-3.02 (2H, m), 3.60 (2H, s), 4.16 (2H, s), 7.32
(1H, d, J = 6.8 Hz), 7.39-7.51 (3H, m), 7.75-7.87 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.8
Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 284

3-[4-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチル-2-メトキ
シー-5-メチルピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-メトキシ-6-メチルピラジン-2-カルボキサル
デヒド 149 mg および 4-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジン塩酸
25 塩 200 mg から標記化合物 126 mg (収率 78%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.40-1.52 (2H, m), 1.80-1.92 (3H, m), 2.15

(2H, dt, $J = 11.6, 2.4$ Hz), 2.46 (3H, d, $J = 0.4$ Hz), 3.03-3.09 (2H, m), 3.67 (2H, s), 3.84 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.93 (3H, s), 6.82-6.89 (1H, m), 6.92 (1H, dt, $J = 8.8, 1.6$ Hz), 6.98-7.08 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J = 0.4$ Hz).

実施例 285

5 2-(2-フルオロフェニル)-1-[1-(3-メトキシ-6-メチル-2-ピラジニルメチル)ピペリジン-4-イル]エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3-メトキシ-6-メチルピラジン-2-カルボキサル
デヒド 118 mg および 2-(2-フルオロフェニル)-1-(ピペリジン-4-
10 イル)エタノン塩酸塩 229 mg から標記化合物 130 mg (収率 48%) を
得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.74-1.89 (4H, m), 2.16 (2H, dt, $J = 11.6, 3.2$ Hz), 2.39-2.48 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.01-3.08 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.76 (2H, s), 3.93 (3H, s), 7.00-7.10 (2H, m), 7.14 (1H, dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.20-7.26 (1H, m), 7.82 (1H, s).

15 実施例 286

2-tert-ブトキシ-3-[4-(2-クロロフェノキシメチル)-4-メチルピペリジノ]メチルピラジン

実施例 269 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサル
20 デヒド 120 mg および 4-(2-クロロフェノキシメチル)-4-メチルピ
ペリジン 192 mg から標記化合物 237 mg (収率 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.13 (3H, s), 1.54-1.61 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.70-1.78 (2H, m), 2.46-2.54 (2H, m), 2.63-2.70 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.72 (2H, s), 6.82-6.90 (2H, m), 7.18 (1H, ddd, $J = 8.4, 7.6, 1.6$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

25 実施例 287

2-tert-ブトキシ-3-[4-メチル-4-(2-メチルフェノキシメチル)

ル) ピペリジノ] メチルーピラジン

実施例 269 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 120 mg および 4-メチルー4-(2-メチルフェノキシメチル) ピペリジン 175 mg から標記化合物 244 mg (収率 95%) を得た。

- 5 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.10 (3H, s), 1.50-1.58 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.70-1.78 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.46-2.54 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.67 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.82 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.09-7.15 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz).

実施例 288

- 10 2-tert-ブトキシ-3-[4-(2-メトキシフェノキシメチル)-4-メチルピペリジノ] メチルーピラジン

実施例 269 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 120 mg および 4-(2-メトキシフェノキシメチル)-4-メチルピペリジン 188 mg から標記化合物 202 mg (収率 76%) を得た。

- 15 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.11 (3H, s), 1.49-1.57 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.71-1.79 (2H, m), 2.45-2.53 (2H, m), 2.63-2.70 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.71 (2H, s), 3.83 (3H, s), 6.82-6.92 (4H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 289

- 20 1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-[2-(メチルスルホニル) フェニル] エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 115 mg および 2-[2-(メチルスルホニル) フェニル]-1-(ピペリジン-4-イル) エタノン塩酸塩 169 mg から標記化合物 196 mg (収率 83%) を得た。

- 25 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.60 (9H, s), 1.76-1.88 (2H, m), 1.91-1.98

(2H, m), 2.07-2.26 (2H, m), 2.49-2.58 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.03-3.10 (2H, m), 3.66 (2H, s), 4.36 (2H, s), 7.18 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.47 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.56 (1H, td, J = 7.6, 1.4 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 7.6, 1.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.8 Hz).

5 実施例 290

1-[1-(4-tert-ブトキシ-5-ピリミジニルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-(2-フルオロフェニル) エタノン

10 実施例 89 と同様の方法でエチル 4-tert-ブトキシピリミジン-5-カルボキシレート 0.72 g および 2-(2-フルオロフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル) エタノン塩酸塩 258 mg から標記化合物 205 mg (収率 17%) を得た。

1H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.61 (9H, s), 1.71-1.79 (2H, m), 1.83-1.90 (2H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 2.44 (1H, dt, J = 11.6, 4.0 Hz), 2.87-2.94 (2H, m), 3.42 (2H, s), 3.77 (2H, s), 7.00-7.11 (2H, m), 7.15 (1H, dt, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.20-7.27 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.59 (1H, s)

15 実施例 291

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-(2-ビフェニル) エタノン

20 実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 137 mg および 2-(2-ビフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル) エタノン塩酸塩 200 mg から標記化合物 210 mg (収率 75%) を得た。

1H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.53-1.64 (4H, m), 1.58 (9H, s), 1.99-2.08 (2H, m), 2.09-2.18 (1H, m), 2.87-2.94 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.71 (2H, s), 7.14-7.38 (9H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.8 Hz).

25 実施例 292

2-(2-フルオロフェニル)-1-[1-(3-メトキシ-2-ピラジニルメ

チル) ピペリジーン-4-イル] エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3-メトキシピラジーン-2-カルボキサルデヒド 100 mg および 2-(2-フルオロフェニル)-1-(ピペリジーン-4-イル) エタノン塩酸塩 224 mg から標記化合物 105 mg (収率 42%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.76-1.90 (4H, m), 2.17 (2H, dt, J = 11.2, 3.2 Hz), 2.41-2.49 (1H, m), 3.01-3.07 (2H, m), 3.68 (2H, s), 3.76 (2H, s), 3.96 (3H, s), 6.99-7.10 (2H, m), 7.14 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.19-7.27 (1H, m), 7.98 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 293

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジーン-4-イル]-2-(4-フルオロフェニル) エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジーン-2-カルボキサルデヒド 168 mg および 2-(4-フルオロフェニル)-1-(ピペリジーン-4-イル) エタノン塩酸塩 200 mg から標記化合物 254 mg (収率 85%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.59 (9H, s), 1.70-1.84 (4H, m), 2.11-2.18 (2H, m), 2.35-2.44 (1H, m), 2.97-3.03 (2H, m), 3.62 (2H, s), 3.70 (2H, s), 6.95-7.02 (2H, m), 7.09-7.14 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 294

5-フルオロ-3-[4-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチル-2-メトキシピラジン

実施例 1 と同様の方法で 6-フルオロ-3-メトキシピラジーン-2-カルボキサルデヒド 120 mg および 4-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジン塩酸塩 209 mg から標記化合物 93 mg (収率 35%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.41-1.53 (2H, m), 1.81-1.92 (3H, m),

2.14-2.22 (2H, m), 3.05-3.09 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.85 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.97 (3H, s), 6.83-6.89 (1H, m), 6.93 (1H, dt, $J = 8.8, 1.6$ Hz), 6.98-7.08 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 295

5 1-〔1-(6-フルオロ-3-メトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル〕-2-(2-フルオロフェニル) エタノン

実施例 1 と同様の方法で 6-フルオロ-3-メトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 120 mg および 2-(2-フルオロフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル) エタノン塩酸塩 219 mg から標記化合物 95 mg (収率 34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.74-1.90 (4H, m), 2.20 (2H, dt, $J = 11.2, 2.8$ Hz), 2.40-2.49 (1H, m), 3.01-3.07 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.76 (2H, s), 3.96 (3H, s), 7.00-7.10 (2H, m), 7.14 (1H, dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.20-7.26 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

15 実施例 296

2-〔1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル〕-3-(2-フルオロフェニル) プロピオニトリル

20 実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 161 mg および 3-(2-フルオロフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル) プロピオニトリル塩酸塩 200 mg から標記化合物 188 mg (収率 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.50-1.70 (3H, m), 1.60 (9H, s), 1.74-1.81 (1H, m), 1.87-1.94 (1H, m), 2.08-2.17 (2H, m), 2.70-2.84 (2H, m), 3.01-3.11 (3H, m), 3.64 (2H, s), 7.04 (1H, ddd, $J = 9.6, 7.6, 1.2$ Hz), 7.10 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.22-7.30 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

25 実施例 297

2- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] -2- (2-フルオロベンジル) -3- (2-フルオロフェニル) プロピオニトリル

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
 ヒド 115 mg および 2- (2-フルオロベンジル) -3- (2-フルオロフェ
 ニル) -2- (ピペリジン-4-イル) プロピオニトリル塩酸塩 200 mg から
 標記化合物 206 mg (収率 77%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.56-1.63 (1H, m), 1.57 (9H, s), 1.67-1.80
 (2H, m), 1.94-2.09 (4H, m), 2.82 (2H, d, J = 14.0 Hz), 3.04 (2H, d, J = 14.0 Hz),
 3.10-3.18 (2H, m), 3.62 (2H, s), 7.05 (2H, ddd, J = 9.6, 7.6, 1.2 Hz), 7.11 (2H, td,
 J = 7.6, 1.2 Hz), 7.23-7.30 (2H, m), 7.35 (2H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.84 (2H, br
 s).

実施例 298

2- (2-ブロモフェニル) -1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
 ヒド 271 mg および 2- (2-ブロモフェニル) -1- (ピペリジン-4-イル)
 エタノン塩酸塩 400 mg から標記化合物 461 mg (収率 82%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.59 (9H, s), 1.77-1.93 (4H, m), 2.14-2.22
 (2H, m), 2.42-2.51 (1H, m), 2.99-3.06 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.90 (2H, s), 7.11
 (1H, td, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.22-7.28 (1H, m), 7.54
 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 299

1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) -3- [2- (2-フルオロフェニル) エチル] ピペリジン-4-オン

実施例 269 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサ

ルデヒド 150 mg および 3- [2- (2-フルオロフェニル) エチル] -4-
オキソピペリジン 203 mg から標記化合物 207 mg (収率 65%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.43-1.53 (1H, m), 1.60 (9H, s), 2.07-2.17
(1H, m), 2.31-2.40 (2H, m), 2.56-2.70 (5H, m), 3.15-3.21 (1H, m), 3.23-3.39 (1H,
5 m), 3.76 (2H, s), 6.93-6.98 (1H, m), 7.01 (1H, dt, J = 7.2, 1.6 Hz), 7.11-7.17 (2H,
m), 7.95 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 300

2- (2-フルオロフェニル) -1- [1- (3-メトキシ-4-ピリダジニル
メチル) ピペリジン-4-イル] エタノン

10 メチル 3-メトキシピリダジン-4-カルボキシレート 527 mg をトルエン
10 ml に溶解し、攪拌下 70℃以下で水素化ジイソブチルアルミニウム 2 ml
1 (1.5 M、トルエン溶液) を滴下し、40分攪拌した。1 N塩酸を加え、室
温まで昇温させた。反応液に希アンモニア水を加え、ジクロロメタンで抽出した。
飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム
15 で乾燥した。溶媒を減圧留去した。これをジクロロメタン 3 ml に溶解し、2-
(2-フルオロフェニル) -1- (ピペリジン-4-イル) エタノン塩酸塩 1
50 mg、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 123 mg を加え、室温で二
日間攪拌した。反応液に 1 N水酸化ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出し
た。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧
20 留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-
酢酸エチル) で精製し、標記化合物 74 mg (収率 37%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.73-1.84 (2H, m), 1.85-1.93 (2H, m),
2.13-2.21 (2H, m), 2.46-2.55 (1H, m), 2.85-2.92 (2H, m), 3.47 (2H, d, J = 1.2 Hz),
3.79 (2H, d, J = 1.2 Hz), 4.13 (3H, s), 7.05 (1H, ddd, J = 9.6, 7.6, 1.2 Hz), 7.09
25 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.16 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.22-7.28 (1H, m), 7.48
(1H, dt, J = 4.8, 1.2 Hz), 8.77 (1H, d, J = 4.8 Hz).

実施例 301

1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) -4-メチルピペリジン-4-イル] -2- (2-フルオロフェニル) エタノン

2- (2-フルオロフェニル) -1- (4-メチルピペリジン-4-イル) エタ
 5 ノン塩酸塩 126 mg をジクロロメタン 3 ml に懸濁し、3-tert-ブトキシ
 シピラジン-2-カルボキサリド 100 mg およびトリアセトキシ水素化ホ
 ウ素ナトリウム 146 mg を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルで
 希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層
 を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。
 10 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル)
 で精製し、標記化合物 135 mg (収率 69%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.22 (3H, s), 1.58-1.70 (2H, m), 1.59 (9H, s),
 2.14-2.22 (2H, m), 2.32-2.41 (2H, m), 2.67-2.74 (2H, m), 3.60 (2H, s), 3.80 (2H,
 d, J = 0.8 Hz), 6.99-7.05 (1H, m), 7.08 (1H, dt, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.14 (1H, dt, J =
 15 7.2, 1.6 Hz), 7.20-7.26 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 302

trans-1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) -
3-メチルピペリジン-4-イル] -2- (2-フルオロフェニル) エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサリド
 20 ヒド 100 mg および trans-2- (2-フルオロフェニル) -1- (3-
 メチルピペリジン-4-イル) エタノン塩酸塩 181 mg から標記化合物 112
 mg (収率 47%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 0.78 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.59 (9H, s),
 1.66-1.82 (3H, m), 2.03-2.21 (3H, m), 2.93-2.99 (1H, m), 3.03-3.09 (1H, m), 3.61
 25 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.65 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.73 (1H, d, J = 18.0 Hz), 3.77
 (1H, d, J = 18.0 Hz), 7.00-7.11 (2H, m), 7.14 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.20-7.26

(1H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 303

2-tert-ブトキシ-6-[4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]メチルピラジン

- 5 実施例 1 と同様の方法で 6-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 150 mg および 4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン塩酸塩 246 mg から標記化合物 202 mg (収率 65%) を得た。
- 1H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.36-1.49 (2H, m), 1.59 (9H, s), 1.80-1.92 (3H, m), 2.16 (2H, dt, J = 11.6, 2.0 Hz), 2.96-3.02 (2H, m), 3.60 (2H, s), 3.86 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.83-6.90 (1H, m), 6.93 (1H, dt, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.00-7.08 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.13 (1H, s).
- 10

実施例 304

1-[1-(6-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-(2-フルオロフェニル)エタノン

- 15 実施例 1 と同様の方法で 6-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 150 mg および 2-(2-フルオロフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル)エタノン塩酸塩 258 mg から標記化合物 172 mg (収率 56%) を得た。
- 1H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.58 (9H, s), 1.71-1.82 (2H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.16 (2H, dt, J = 11.6, 2.8 Hz), 2.40-2.49 (1H, m), 2.94-3.00 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.77 (2H, d, J = 1.2 Hz), 7.00-7.11 (2H, m), 7.15 (1H, dt, J = 7.2, 2.0 Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.11 (1H, s).
- 20

実施例 305

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-(3-ピリジル)エタノン

- 25 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(3-ピリジル)エタノン 3

99 mg をメタノール 5 ml に溶解し、10%パラジウム-カーボン 206 mg およびギ酸アンモニウム 504 mg を加え、2.5 時間加熱還流した。反応液を濾過し、濾液の溶媒を減圧留去した。残渣をジクロロメタン 5 ml に溶解し、3-tert-ブトキシピラジニン-2-カルボキサルデヒド 346 mg およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 407 mg を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水および 1 N 水酸化ナトリウム溶液を加え、アルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、標記化合物 173 mg（収率 29%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.59 (9H, s), 1.70-1.90 (4H, m), 2.14-2.27 (2H, m), 2.38-2.48 (1H, m), 3.00-3.08 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.74 (2H, s), 7.22-7.27 (1H, m), 7.51 (1H, ddd, J = 7.8, 2.4, 1.8 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.49 (1H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz).
実施例 306

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-4-フルオロピペリジン-4-イル]-2-(2-フルオロフェニル)エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジニン-2-カルボキサルデヒド 150 mg および 2-(2-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロピペリジン-4-イル)エタノン塩酸塩 276 mg から標記化合物 210 mg（収率 63%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.60 (9H, s), 1.80-1.89 (2H, m), 2.04-2.24 (2H, m), 2.49 (2H, dt, J = 12.0, 1.6 Hz), 2.87-2.94 (2H, m), 3.68 (2H, s), 3.99 (2H, dd, J = 2.4, 1.2 Hz), 7.00-7.17 (3H, m), 7.21-7.27 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 307

2-tert-ブトキシ-3-[4-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]

ー 3, 3-ジメトキシピペリジノ] メチルーピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
ヒド 130 mg および 3, 3-ジメトキシ-4-[2-(2-フルオロフェニル)
エチル] ピペリジン塩酸塩 169 mg から標記化合物 165 mg (収率 69%)
5 を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.54-1.62 (3H, m), 1.59 (9H, s), 1.80-1.87
(1H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 2.44-2.57 (2H, m), 2.69-2.83 (3H, m), 3.04 (3H, s),
3.15 (3H, s), 3.66 (2H, s), 6.98 (1H, ddd, J = 9.6, 7.6, 1.2 Hz), 7.03 (1H, td, J =
7.6, 1.2 Hz), 7.11-7.20 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.8 Hz).

10 実施例 308

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-4-フルオロ
ピペリジン-4-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル) フェニル] エタノ
ン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
15 ヒド 150 mg および 1-(4-フルオロピペリジン-4-イル)-2-[2-(トリ
フルオロメチル) フェニル] エタノン塩酸塩 326 mg から標記化合物 211 m
g (収率 56%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.60 (9H, s), 1.82-1.92 (2H, m), 2.04-2.24
(2H, m), 2.45-2.54 (2H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.68 (2H, s), 4.18 (2H, d, J = 1.2
20 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.6 Hz),
7.64 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 309

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-4-メチルピ
ペリジン-4-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル) フェニル] エタノン

25 実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
ヒド 33 mg および 1-(4-メチルピペリジン-4-イル)-2-[2-(トリ

フルオロメチル) フェニル]エタノン塩酸塩 45 mg から標記化合物 53 mg (収率 84%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.23 (3H, s), 1.60 (9H, s), 1.60-1.70 (2H, m), 2.13-2.21 (2H, m), 2.36-2.46 (2H, m), 2.66-2.74 (2H, m), 3.63 (2H, s), 4.02 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 310

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル]-3-(2-フルオロフェニル) プロパン-2-オン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 150 mg および 4-[3-(2-フルオロフェニル)-2-オキソプロピル] ピペリジン塩酸塩 272 mg から標記化合物 145 mg (収率 50%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.23-1.35 (2H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.58 (9H, s), 1.78-1.91 (1H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.39 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.89-2.96 (2H, m), 3.60 (2H, s), 3.69 (2H, s), 7.01-7.11 (2H, m), 7.14 (1H, dt, J = 7.2, 2.0 Hz), 7.20-7.27 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 311

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル]-3-(2-フルオロフェニル) プロパノン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 110 mg および 1-(ピペリジン-4-イル)-3-(2-フルオロフェニル) プロパノン塩酸塩 272 mg から標記化合物 124 mg (収率 42%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.58 (9H, s), 1.63-1.82 (4H, m), 2.09-2.18 (2H, m), 2.21-2.30 (1H, m), 2.75 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.2 Hz),

2.95-3.02 (2H, m), 3.61 (2H, s), 6.94-7.05 (2H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.4 Hz).

実施例 3 1 2

1 - [1 - [1 - (3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) エチル] ピペリジン - 4 -
イル] - 2 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] エタノン

実施例 2 8 0 と同様の方法で 2 - アセチル - 3 - メトキシピラジン 7 0 2 m g および 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] エタノン塩酸塩 2 . 8 3 g から標記化合物 1 1 7 m g (収率 6 %) を得た

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.39 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.66-1.89 (4H, m), 2.06-2.19 (2H, m), 2.32-2.41 (1H, m), 2.92-2.98 (1H, m), 3.10-3.19 (1H, m), 3.92 (2H, d, J = 1.2 Hz), 3.96 (3H, s), 4.17 (1H, q, J = 6.8 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 3 1 3

1 - [1 - (3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジニルメチル) ピペリジン -
4 - イル] - 2 - (2 - フルオロフェニル) エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3 - メトキシ - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサルデヒド 2 0 0 m g および 2 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エタノン塩酸塩 4 0 7 m g から標記化合物 3 5 2 m g (収率 7 5 %) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.74-1.88 (4H, m), 2.15 (2H, dt, J = 11.2, 3.2 Hz), 2.39-2.48 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.98-3.04 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.76 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.99-7.10 (2H, m), 7.13 (1H, dt, J = 7.2, 1.6 Hz), 7.19-7.26 (1H, m), 7.96 (1H, s).

実施例 3 1 4

1 - [1 - (3 - t e r t - ブトキシ - 5 - フルオロ - 2 - ピラジニルメチル)

ピペリジン-4-イル]-2-(2-フルオロフェニル)エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシ-5-フルオロピラジン-2-カルボキサリド 138 mg および 2-(2-フルオロフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル)エタノン塩酸塩 216 mg から標記化合物 122 mg (収率 43%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.60 (9H, s), 1.70-1.90 (4H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 2.49-2.58 (1H, m), 2.94-3.02 (2H, m), 3.62 (2H, s), 3.76 (2H, s), 6.99-7.17 (3H, m), 7.19-7.27 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 315

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン

実施例 269 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサリド 43 mg および 2-[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピペリジン-4-イル)エタノン 45 mg から標記化合物 62 mg (収率 86%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.60 (9H, s), 1.78-1.95 (4H, m), 2.21 (2H, dt, J = 10.4, 3.2 Hz), 2.43-2.52 (1H, m), 3.01-3.08 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.98 (2H, s), 7.24 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.32-7.38 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 316

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-(3-メチル-2-チエニル)エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサリド 136 mg および 2-(3-メチル-2-チエニル)-1-(ピペリジン-4-イル)エタノン塩酸塩 150 mg から標記化合物 132 mg (収率 59%)

を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.59 (9H, s), 1.72-1.84 (4H, m), 2.12 (3H, s),
2.11-2.21 (2H, m), 2.40-2.48 (1H, m), 2.97-3.04 (2H, m), 3.62 (2H, s), 3.82 (2H,
s), 6.81 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.09 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz),
8.02 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 3 1 7

1 - [1 - (3 - t e r t - ブトキシ - 2 - ピラジニルメチル) ピペリジン - 4 -
イル] - 2 - [2 - (3 - ピリジル) フェニル] エタノン

実施例 2 1 と同様の方法で 3 - t e r t - ブトキシピラジン - 2 - カルボキサリ
デヒド 1 2 0 m g および 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (3 - ピリ
ジル) フェニル] エタノン 2 0 5 m g から標記化合物 3 1 5 m g (収率 1 0 0 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.53-1.64 (4H, m), 1.59 (9H, s), 2.03-2.11
(2H, m), 2.14-2.24 (1H, m), 2.91-2.98 (2H, m), 3.60 (2H, s), 3.72 (2H, s),
7.18-7.41 (5H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.03 (1H, d, J =
2.8 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz).

実施例 3 1 8

メチル 2 - [1 - (3 - t e r t - ブトキシ - 2 - ピラジニルメチル) ピペリ
ジン - 4 - イル] メトキシ - ベンゾエート

実施例 1 と同様の方法で 3 - t e r t - ブトキシピラジン - 2 - カルボキサリ
デヒド 1 9 0 m g および 4 - [2 - (メトキシカルボニル) フェノキシメチル] ピ
ペリジン塩酸塩 1 9 0 m g から標記化合物 2 3 0 m g (収率 8 6 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.41-1.53 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.83-1.95
(3H, m), 2.14-2.21 (2H, m), 3.01-3.08 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.85 (2H, d, J = 6.4
Hz), 3.87 (3H, s), 6.94-6.98 (2H, m), 7.40-7.46 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J = 8.0,
1.6 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 3 1 9

1- [2- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジ
ン-4-イル] メトキシフェニル] エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジニン-2-カルボキサルデ
5 ヒド 155 mg および 4- (2-アセチルフェノキシメチル) ピペリジン塩酸塩
177 mg から標記化合物 134 mg (収率 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.44-1.56 (2H, m), 1.61 (9H, s), 1.80-1.94
(3H, m), 2.13-2.22 (2H, m), 2.63 (3H, s), 3.02-3.08 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.90
(2H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.91-7.00 (2H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.72 (1H, dd, $J = 8.0$,
10 2.0 Hz), 7.93 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

実施例 3 2 0

2- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4
-イル] メトキシベンズアミド

3-tert-ブトキシピラジニン-2-カルボキサルデヒド 106 mg および 4
15 - (2-カルバモイルフェノキシメチル) ピペリジン 105 mg をジクロロメタ
ン 5 ml に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 153 mg を加え室
温で終夜撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出
した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減
圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキ
20 サン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 171 mg (収率 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.46-1.59 (2H, m), 1.61 (9H, s), 1.77-1.95
(3H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 3.03-3.09 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.98 (2H, d, $J = 6.4$
Hz), 5.77 (1H, br s), 6.96 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.42-7.48 (1H,
m), 7.76 (1H, br s), 7.93 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.20 (1H,
25 dd, $J = 8.0$, 1.6 Hz).

実施例 3 2 1

2-tert-ブトキシ-3-[4-(2-ニトロフェノキシメチル) ピペリジ
ノ] メチルーピラジン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
ヒド 114 mg および 4-(2-ニトロフェノキシメチル) ピペリジン塩酸塩 1
5 32 mg から標記化合物 183 mg (収率 95%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.39-1.52 (2H, m), 1.61 (9H, s), 1.82-1.94
(3H, m), 2.12-2.21 (2H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.90 (2H, d, J = 6.4
Hz), 6.97-7.07 (2H, m), 7.47-7.52 (1H, m), 7.81 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.92
(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz).

実施例 3 2 2

N-[2-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジ
ン-4-イル] メトキシフェニル] アセトアミド

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデ
ヒド 115 mg および 4-[2-(アセチルアミノ) フェノキシメチル] ピペリ
15 ジン塩酸塩 150 mg から標記化合物 130 mg (収率 60%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.44-1.57 (2H, m), 1.61 (9H, s), 1.76-1.93
(3H, m), 2.14-2.22 (5H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 3.67 (2H, s), 3.88 (2H, d, J = 6.4
Hz), 6.85 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.92-7.04 (2H, m), 7.73 (1H, br s), 7.93 (1H,
d, J = 2.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz).

実施例 3 2 3

N-[2-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジ
ン-4-イル] メトキシフェニル] メタンスルホンアミド

実施例 3 2 0 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサ
ルデヒド 190 mg および 4-[2-(メタンスルホニルアミノ) フェノキシメ
25 チル] ピペリジン 271 mg から標記化合物 140 mg (収率 33%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.42-1.54 (2H, m), 1.61 (9H, s), 1.75-1.91

(3H, m), 2.13-2.22 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.01-3.08 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.86 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.77 (1H, br s), 6.89 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 6.93-6.99 (1H, m), 7.09-7.14 (1H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

5 実施例 3 2 4

2-tert-ブトキシ-3-[4-[2-(ジメチルアミノ)フェノキシメチル]ピペリジノ]メチルピラジン

10 実施例 3 2 0 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 150 mg および 4-[2-(ジメチルアミノ)フェノキシメチル]ピペリジン 233 mg から標記化合物 205 mg (収率 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3); \delta$ (ppm) 1.43-1.55 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.84-2.01 (3H, m), 2.13-2.21 (2H, m), 2.79 (6H, s), 3.01-3.08 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.84 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.82-6.96 (4H, m), 7.92 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

15 実施例 3 2 5

3-[2-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)ピペリジン-4-イル]メトキシフェニル]-1-メチルチオウレア

20 実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 150 mg および 4-[2-(3-メチルチオウレイド)フェノキシメチル]ピペリジン塩酸塩 200 mg から標記化合物 76 mg (収率 27%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3); \delta$ (ppm) 1.40-1.52 (2H, m), 1.61 (9H, s), 1.77-1.98 (3H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 3.13 (3H, d, $J = 4.4$ Hz), 3.65 (2H, s), 3.81 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.22-6.31 (1H, m), 6.92-7.00 (2H, m), 7.20 (1H, dt, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.28-7.42 (1H, m), 7.52 (1H, br s), 7.93 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

25 実施例 3 2 6

3-[2-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] メトキシフェニル]-1-メチルウレア

実施例 320 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジニン-2-カルボキサルデヒド 150 mg および 4-[2-(3-メチルウレイド) フェノキシメチル] ピペリジン 260 mg から標記化合物 337 mg (収率 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.61 (9H, s), 1.64-1.88 (5H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 2.84 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.02-3.09 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.87 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.34 (1H, br s), 6.78-6.83 (1H, m), 6.85 (1H, br s), 6.89-6.96 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.00-8.06 (2H, m).

実施例 327

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-(4-フルオロ-3-チエニル) エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジニン-2-カルボキサルデヒド 178 mg および 2-(4-フルオロ-3-チエニル)-1-(ピペリジン-4-イル) エタノン塩酸塩 200 mg から標記化合物 262 mg (収率 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.59 (9H, s), 1.71-1.88 (4H, m), 2.13-2.21 (2H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 2.98-3.05 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.66 (2H, d, $J = 0.8$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 3.6, 0.8$ Hz), 7.02 (1H, tt, $J = 3.6, 0.8$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

実施例 328

2-tert-ブトキシ-3-[4-(2-フルオロフェノキシメチル) アゼパニン-1-イル] メチルピラジン

実施例 269 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジニン-2-カルボキサルデヒド 93 mg および 4-(2-フルオロフェノキシメチル) アゼパン 100 mg から標記化合物 109 mg (収率 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.50-2.20 (16H, m), 2.79-2.96 (4H, m), 3.77 (2H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.82 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.84-7.08 (4H, m), 7.92 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

実施例 3 2 9

5 1 - [1 - (3 - t e r t - ブトキシ - 2 - ピラジニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - (2 - シアノフェニル) エタノン

2 - (2 - ブロモフェニル) - 1 - [1 - (3 - t e r t - ブトキシ - 2 - ピラジニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] エタノン 2 9 8 m g を N, N - ジメチルホルムアミド 2 m l に溶解し、シアン化亜鉛 2 3 5 m g およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 7 7 m g を加え、1 0 0 °C で終夜攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n - ヘキサン - 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 9 0 m g (収率 3 4 %) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.56 (9H, s), 1.77-1.88 (2H, m), 1.88-1.96 (2H, m), 2.16-2.25 (2H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 3.01-3.08 (2H, m), 3.64 (2H, m), 4.00 (2H, s), 7.28 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.35 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.53 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

20 実施例 3 3 0

1 - [1 - (3 - t e r t - ブトキシ - 2 - ピラジニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル) エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3 - t e r t - ブトキシピラジン - 2 - カルボキサリデヒド 6 6 m g および 2 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エタノン塩酸塩 8 6 m g から標記化合物 1 0 7 m g (収率 8 6 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.59 (9H, s), 1.70-1.88 (4H, m), 2.12-2.19 (2H, m), 2.38-2.47 (1H, m), 2.97-3.03 (2H, m), 3.21 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.62 (2H, s), 3.68 (2H, s), 4.53 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.79 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.4, 1.2 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 3 3 1

2-tert-ブトキシ-3-[4-(2-フルオロフェノキシメチル)-4-メチルピペリジノ]メチルピラジン

製造例 1 1 3 と同様の方法で 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-フルオロフェノキシメチル)-4-メチルピペリジン 203 mg から 4-(2-フルオロフェノキシメチル)-4-メチルピペリジン塩酸塩 203 mg を得た。次に実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 86 mg および 4-(2-フルオロフェノキシメチル)-4-メチルピペリジン塩酸塩 95 mg から標記化合物 95 mg (収率 67%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.11 (3H, s), 1.49-1.58 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.74 (2H, ddd, J = 13.6, 9.6, 4.0 Hz), 2.47-2.53 (2H, m), 2.65-2.71 (2H, m), 3.67 (2H, s), 3.73 (2H, s), 6.83-6.91 (1H, m), 6.95 (1H, td, J = 8.4, 2.0 Hz), 6.99-7.08 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.6 Hz).

実施例 3 3 2

1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-(2-フルオロ-3-チエニル)エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 107 mg および 1-(2-フルオロ-3-チエニル)-1-(ピペリジン-4-イル)エタノン塩酸塩 120 mg から標記化合物 114 mg (収率 63%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.59 (9H, s), 1.70-1.87 (4H, m), 2.13-2.21

(2H, m), 2.36-2.45 (1H, m), 2.98-3.05 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.64 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.59-6.63 (2H, m), 7.93 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

実施例 3 3 3

(E) - 3 - [4 - [2 - [2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] ビニル] ピペリジノ] メチル - 2 - メトキシピラジン

3 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサリデヒド 1 3 1 m g、(E) - 4 - [2 - [2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] ビニル] ピペリジン 2 3 6 m g を 1, 2 - ジクロロエタン 3 m l に溶解し、酢酸 0. 0 7 m l、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 2 7 6 m g を加え室温で終夜撹拌した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n - ヘキサン - 酢酸エチル) で精製し標記化合物 2 5 5 m g (収率 7 7 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.01-1.38 (5H, m), 1.58-1.92 (10H, m), 2.08-2.24 (3H, m), 3.02-3.08 (2H, m), 3.71 (2H, s), 3.76 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.98 (3H, s), 6.18 (1H, dd, $J = 16.0, 7.2$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz), 6.87 (1H, dt, $J = 7.6, 0.8$ Hz), 7.14 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.6, 1.6$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

実施例 3 3 4

t r a n s - 1 - [1 - (3 - t e r t - ブトキシ - 2 - ピラジニルメチル) - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル] - 2 - (2 - フルオロフェニル) エタノン

実施例 2 6 9 と同様の方法で 3 - t e r t - ブトキシピラジン - 2 - カルボキサリデヒド 1 5 0 m g および t r a n s - 2 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - (2 - メチルピペリジン - 4 - イル) エタノン 2 1 6 m g から標記化合物 2 2 8 m g (収率 6 4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.10 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.59 (9H, s),

1.64-1.71 (1H, m), 1.74-1.85 (2H, m), 1.93-2.01 (1H, m), 2.53-2.60 (1H, m),
2.64-2.79 (2H, m), 3.02-3.10 (1H, m), 3.63 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.67 (1H, d, J =
14.0 Hz), 3.76 (2H, s), 7.00-7.10 (2H, m), 7.15 (1H, dt, J = 7.6, 2.0 Hz),
7.20-7.26 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 3 3 5

c i s - 1 - [1 - (3 - t e r t - ブトキシ - 2 - ピラジニルメチル) - 2 -
メチルピペリジン - 4 - イル] - 2 - (2 - フルオロフェニル) エタノン

実施例 1 と同様の方法で 3 - t e r t - ブトキシピラジン - 2 - カルボキサリデ
ヒド 1 0 0 m g および c i s - 2 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - (2 - メチ
10 ルピペリジン - 4 - イル) エタノン塩酸塩 1 8 2 m g から標記化合物 4 6 m g (収
率 1 9 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.27 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.47-1.57 (1H, m),
1.60 (9H, s), 1.64-1.72 (1H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 2.18-2.26 (1H, m), 2.37-2.45
(1H, m), 2.47-2.56 (1H, m), 3.04-3.10 (1H, m), 3.48 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.75
15 (2H, d, J = 0.8 Hz), 4.08 (1H, d, J = 13.6 Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.13 (1H, dt, J
= 7.2, 2.0 Hz), 7.19-7.26 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.8
Hz).

実施例 3 3 6

3 - [4 - [(2 - フルオロフェニルチオ) メチル] ピペリジノ] メチル - 1 H -
ピラジン - 2 - オン

実施例 1 1 8 と同様の方法で 2 - t e r t - ブトキシ - 3 - [4 - [(2 - フルオ
ロフェニルチオ) メチル] ピペリジノ] メチル - ピラジン 7 0 m g から標記化合
物 4 6 m g (収率 7 7 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.37-1.65 (3H, m), 1.94-2.01 (2H, m),
2.22-2.30 (2H, m), 2.86 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.97-3.04 (2H, m), 3.84 (2H, s),
25 7.03-7.12 (2H, m), 7.20-7.27 (1H, m), 7.37 (1H, td, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.91 (1H, d,

$J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.95 (1H, br s).

実施例 3 3 7

3- [4- [(2-フルオロフェニルスルフィニル) メチル] ピペリジノ] メチル
- 1 H-ピラジン- 2-オン

5 実施例 1 1 8 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3- [4- [(2-フルオロフェニルスルフィニル) メチル] ピペリジノ] メチル-ピラジン 4 3 m g から標記化合物 1 6 m g (収率 4 3 %) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.48-1.66 (2H, m), 1.76-1.84 (1H, m),
2.10-2.42 (4H, m), 2.80-2.89 (2H, m), 2.97-3.10 (2H, m), 3.86 (2H, s), 7.13 (1H,
10 ddd, $J = 9.6, 8.0, 1.2 \text{ Hz}$), 7.40 (1H, td, $J = 8.0, 1.2 \text{ Hz}$), 7.47-7.54 (1H, m),
7.82-7.93 (3H, m).

実施例 3 3 8

3- [4- [(2-フルオロフェニルスルホニル) メチル] ピペリジノ] メチル-
1 H-ピラジン- 2-オン

15 実施例 1 1 8 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3- [4- [(2-フルオロフェニルスルホニル) メチル] ピペリジノ] メチル-ピラジン 4 8 m g から標記化合物 3 2 m g (収率 7 7 %) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.42-1.61 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m),
2.14-2.36 (3H, m), 2.95-3.02 (2H, m), 3.26 (2H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 3.83 (2H, s),
20 7.23-7.30 (1H, m), 7.36 (1H, td, $J = 8.0, 1.2 \text{ Hz}$), 7.64-7.70 (1H, m), 7.86-7.98
(3H, m).

実施例 3 3 9

6-クロロ-5- [4- (2-フルオロベンジルオキシ) ピペリジノ] メチル-
1 H-ピラジン- 2-オン

25 実施例 1 1 8 と同様の方法で 5-tert-ブトキシ-3-クロロ-2- [4- (2-フルオロベンジルオキシ) ピペリジノ] メチル-ピラジン 1 3 7 m g から

標記化合物 29 mg (収率 24%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.28-1.42 (2H, m), 1.72-1.87 (3H, m), 2.25-2.36 (2H, m), 2.95-3.04 (2H, m), 3.71 (2H, s), 3.88 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.87-6.94 (1H, m), 7.06-7.21 (3H, m), 7.87 (1H, s).

5 実施例 340

3-[3-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]モルホリン-1-イル]メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例 137 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3-[3-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]モルホリン-1-イル]メチルーピラジン 329 mg から標記化合物 223 mg (収率 80%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.64-1.84 (2H, m), 2.12 (1H, dd, J = 11.2, 10.0 Hz), 2.41 (1H, dt, J = 11.2, 3.2 Hz), 2.64-2.73 (1H, m), 2.78-2.88 (3H, m), 3.53-3.62 (1H, m), 3.73 (1H, dt, J = 11.6, 2.4 Hz), 3.76 (1H, d, J = 15.2 Hz), 3.80 (1H, d, J = 15.2 Hz), 3.91-3.97 (1H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.62 (1H, br s), 7.73 (1H, d, J = 3.2 Hz).

15 実施例 341

(E)-3-[3-[2-(2-フルオロフェニル)ビニル]モルホリン-1-イル]メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例 137 と同様の方法で (E)-2-tert-ブトキシ-3-[3-[2-(2-フルオロフェニル)ビニル]モルホリン-1-イル]メチルーピラジン 178 mg から標記化合物 120 mg (収率 79%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 2.26 (1H, dt, J = 11.2, 10.8 Hz), 2.47 (1H, dt, J = 11.2, 3.2 Hz), 2.86-2.92 (1H, m), 3.00-3.05 (1H, m), 3.78-3.90 (3H, m), 3.98-4.04 (1H, m), 4.28-4.34 (1H, m), 6.23 (1H, dd, J = 16.4, 6.0 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 16.4, 1.2 Hz), 6.88-7.09 (2H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.40 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.56 (1H, br s), 7.70 (1H, d, J = 3.6 Hz).

実施例 3 4 2

3- [3- (2-フルオロフェノキシメチル) モルホリン-1-イル] メチルー
1H-ピラジニン-2-オン

実施例 1 3 7 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3- [3- (2-フルオロ
5 フェノキシメチル) モルホリン-1-イル] メチルーピラジニン 2 5 8 m g から標
記化合物 1 7 5 m g (収率 7 9 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.35 (1H, dt, J = 11.2, 5.6 Hz), 2.45 (1H, dt,
J = 11.2, 3.6 Hz), 2.86-2.92 (1H, m), 3.08-3.14 (1H, m), 3.79 (1H, d, J = 15.6 Hz),
3.79-3.87 (2H, m), 3.94-4.13 (4H, m), 6.87-7.08 (4H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 7.65
10 (1H, d, J = 3.6 Hz).

実施例 3 4 3

3- [4- [2- [2- (メチルチオ) フェニル] アセチル] ピペリジノ] メチ
ルー 1H-ピラジニン-2-オン

1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4
15 -イル] -2- [2- (メチルチオ) フェニル] エタノン 2 0 0 m g に氷冷下、
4 N 塩化水素-酢酸エチル 3 m l を加え、3 0 分攪拌した。反応液に 2 N 水酸化
ナトリウム溶液を加え中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水
で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチ
ルエーテルを加え濾取し、標記化合物 1 4 6 m g (収率 8 4 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.82-1.94 (2H, m), 1.94-2.02 (2H, m),
2.28-2.38 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.54-2.64 (1H, m), 2.98-3.06 (2H, m), 3.83 (2H,
s), 3.89 (2H, s), 7.08-7.16 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.88 (2H, br s).

実施例 3 4 4

3- [4- [2- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル] ピペリジ
25 ノ] メチルー 1H-ピラジニン-2-オン

1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4

ーイル] - 2 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] エタノン 249 mg に
 氷冷下、4 N塩化水素-酢酸エチル 3 ml を加え、30分撹拌した。反応液に2
 N水酸化ナトリウム溶液を加え中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽
 和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣
 5 にジエチルエーテルを加え濾取し、標記化合物 155 mg (収率 71%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.81-2.02 (4H, m), 2.30-2.40 (2H, m),
 2.52-2.62 (1H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.97 (2H, s), 7.22 (1H, d, J =
 7.6 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.6
 Hz), 7.86 (2H, br s).

10 実施例 345

3 - [4 - [2 - [2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル] ピペリ
 ジノ] メチルー 1H-ピラジン-2-オン

実施例 344 と同様の方法で 1 - [1 - (3-tert-ブトキシ-2-ピラジ
 ニルメチル) ピペリジン-4-イル] - 2 - [2 - (トリフルオロメトキシ) フ
 15 エニル] エタノン 266 mg から標記化合物 153 mg (収率 66%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.80-2.01 (4H, m), 2.29-2.39 (2H, m),
 2.51-2.60 (1H, m), 2.99-3.08 (2H, m), 3.82 (2H, s), 3.84 (2H, s), 7.18-7.34 (4H,
 m), 7.87 (2H, br s).

実施例 346

6-メチルー 3 - [1 - (3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニルメチ
 ル) ピペリジン-4-イル] - 3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-e] [1, 3]
 オキサチン-2-オン

実施例 365 と同様の方法で 3 - [1 - (3-tert-ブトキシ-2-ピラジ
 ニルメチル) ピペリジン-4-イル] - 6-メチルー 3, 4-ジヒドロピリド [2,
 25 3-e] [1, 3] オキサチン-2-オン 37 mg から標記化合物 20 mg (収率
 63%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.84-1.91 (2H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.39-2.48 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.12-3.20 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.32-4.42 (1H, m), 4.46 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.70 (1H, br s), 7.76-7.80 (1H, m).

5 実施例 3 4 7

3 - [4 - [2 - (2 - エトキシフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー 1 H - ピラジン - 2 - オン

実施例 3 4 4 と同様の方法で 1 - [1 - (3 - t e r t - ブトキシ - 2 - ピラジニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - (2 - エトキシフェニル) エタノン

10 2 6 4 m g から標記化合物 1 6 6 m g (収率 7 3 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.78-1.98 (4H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.51-2.61 (1H, m), 2.96-3.05 (2H, m), 3.72 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.01 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.83 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.89 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.19-7.26 (1H, m), 7.85-7.93 (2H, m).

15 実施例 3 4 8

3 - [4 - [2 - (2 - n - プロポキシフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー 1 H - ピラジン - 2 - オン

実施例 3 4 4 と同様の方法で 1 - [1 - (3 - t e r t - ブトキシ - 2 - ピラジニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - (2 - n - プロポキシフェニル) エ

20 タノン 2 7 6 m g から標記化合物 1 6 5 m g (収率 6 9 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.01 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.71-1.96 (6H, m), 2.24-2.35 (2H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.95-3.04 (2H, m), 3.73 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.90 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.84 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.89 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.19-7.26 (1H, m), 7.86-7.94 (2H, m).

25 実施例 3 4 9

3 - [4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) プロピオニル] ピペリジノ] メチルー 1 H - ピラジン - 2 - オン

－ 1 H－ピラジン－ 2－オン

実施例 3 4 4 と同様の方法で 1－[1－(3－tert－ブトキシ－2－ピラジニルメチル) ピペリジン－4－イル]－2－(2－フルオロフェニル) プロパノン 3 0 0 m g から標記化合物 2 2 7 m g (収率 8 8 %) を得た。

5 1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.38 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.58-1.65 (1H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 1.91-1.98 (1H, m), 2.14-2.32 (2H, m), 2.43-2.52 (1H, m), 2.88-3.03 (2H, m), 3.79 (2H, s), 4.25 (1H, q, J = 6.8 Hz), 7.06 (1H, ddd, J = 9.6, 7.6, 1.2 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.15 (1H, td, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.84-7.92 (2H, m).

10 実施例 3 5 0

3－[1－[4－[2－(2－フルオロフェニル) アセチル] ピペリジノ] エチル]－1 H－ピラジン－2－オン

1－[1－[1－(3－メトキシ－2－ピラジニル) エチル] ピペリジン－4－イル]－2－(2－フルオロフェニル) エタノン 1 1 8 m g をエタノール 2 m l
 15 に溶解し、4 N塩化水素－酢酸エチル 6 m l を加え、9 時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル－メタノール) で精製し、ジエチルエーテルを加え、析出物を濾取し、標記化合物 6 1 m g
 20 (収率 3 8 %) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.44 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.77-1.93 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.29-2.39 (1H, m), 2.47-2.61 (2H, m), 2.91-3.01 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.96 (1H, q, J = 6.8 Hz), 7.01-7.18 (3H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.96 (1H, br s)

25 実施例 3 5 1

c i s－3－[3－(2－フルオロフェノキシメチル)－4－ヒドロキシピペリ

ジノ] メチル-1H-ピラジン-2-オン

c i s - 1 - (3 - t e r t - ブトキシ-2-ピラジニルメチル) - 3 - (2 - フルオロフェノキシメチル) ピペリジン-4-オール 198 mg を酢酸エチル 3 ml に溶解し、氷冷撹拌下、4 N 塩化水素-酢酸エチル 3 ml を加えた。1 時間後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチルエーテルを加え濾取し、標記化合物 68 mg (収率 40%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.86-2.00 (2H, m), 2.33-2.42 (1H, m), 2.72-2.84 (4H, m), 3.90 (2H, s), 4.06-4.18 (2H, m), 4.26-4.30 (1H, m), 6.88-6.98 (2H, m), 7.01-7.09 (2H, m), 7.84 (2H, br s).

実施例 352

t r a n s - 3 - [3 - (2 - フルオロフェノキシメチル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] メチル-1H-ピラジン-2-オン

実施例 351 と同様の方法で t r a n s - 1 - (3 - t e r t - ブトキシ-2-ピラジニルメチル) - 3 - (2 - フルオロフェノキシメチル) ピペリジン-4-オール 149 mg から標記化合物 63 mg (収率 50%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.77-1.89 (1H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 2.21-2.40 (3H, m), 3.00-3.08 (1H, m), 3.12-3.18 (1H, m), 3.70-3.78 (1H, m), 3.83 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.87 (1H, d, J = 16.0 Hz), 4.09 (1H, dd, J = 9.6, 4.8 Hz), 4.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.8 Hz), 6.86-7.09 (4H, m), 7.71 (1H, br s), 7.78 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 353

3 - [4 - [2 - (1 - ナフチル) アセチル] ピペリジノ] メチル-1H-ピラジン-2-オン

実施例 344 と同様の方法で 1 - [1 - (3 - t e r t - ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] - 2 - (1 - ナフチル) エタノン 224 mg

g から標記化合物 126 mg (収率 65%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.80-1.88 (4H, m), 2.18-2.28 (2H, m), 2.52-2.62 (1H, m), 2.95-3.02 (2H, m), 3.79 (2H, s), 4.18 (2H, s), 7.34 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.41-7.53 (3H, m), 7.78-7.91 (5H, m).

5 実施例 354

3-[4-(2-クロロフェノキシメチル)-4-メチルピペリジノ]メチルー
1H-ピラジン-2-オン

2-tert-ブトキシ-3-[4-(2-クロロフェノキシメチル)-4-メチルピペリジノ]メチルーピラジン 237 mg を酢酸エチル 3 ml に溶解し、氷
10 冷撹拌下、4 N塩化水素-酢酸エチル 3 ml を加えた。1 時間後、反応液に炭酸
ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗
浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチルエ
ーテルを加え析出物を濾取し、標記化合物 104 mg (収率 51%) を得た。

15 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.18 (3H, s), 1.62-1.69 (2H, m), 1.82-1.91
(2H, m), 2.58-2.68 (2H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.76 (2H, s), 3.89 (2H, s),
6.86-6.92 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz),
7.90 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.93 (1H, br s).

実施例 355

20 3-[4-メチルー4-(2-メチルフェノキシメチル)ピペリジノ]メチルー
1H-ピラジン-2-オン

実施例 354 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3-[4-メチルー4-(2-メチルフェノキシメチル)ピペリジノ]メチルーピラジン 244 mg から
標記化合物 135 mg (収率 64%) を得た。

25 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.16 (3H, s), 1.57-1.65 (2H, m), 1.83-1.92
(2H, m), 2.24 (3H, s), 2.57-2.67 (2H, m), 2.72-2.82 (2H, m), 3.71 (2H, s), 3.89
(2H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.85 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.91

(1H, d, J = 2.8 Hz), 7.94 (1H, br s).

実施例 3 5 6

3- [4- (2-メトキシフェノキシメチル) -4-メチルピペリジノ] メチル
-1H-ピラジン-2-オン

5 実施例 3 5 4 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3- [4- (2-メトキシ
シフェノキシメチル) -4-メチルピペリジノ] メチル-ピラジン 202 mg から
標記化合物 153 mg (収率 87%) を得た。

1H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.15 (3H, s), 1.58-1.66 (2H, m), 1.81-1.90
10 (2H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 2.76-2.84 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.88
(2H, s), 6.86-6.94 (4H, m), 7.87 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 3 5 7

3- [4- [2- [2- (メチルスルホニル) フェニル] アセチル] ピペリジノ]
メチル-1H-ピラジン-2-オン

15 実施例 3 4 4 と同様の方法で 1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジ
ニルメチル) ピペリジン-4-イル] -2- [2- (メチルスルホニル) フェニ
ル] エタノン 196 mg から標記化合物 70 mg (収率 41%) を得た。

1H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.84-1.96 (2H, m), 2.04-2.12 (2H, m),
2.37-2.46 (2H, m), 2.62-2.72 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.05-3.13 (2H, m), 3.88 (2H,
20 s), 4.34 (2H, s), 7.19 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.49 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.57
(1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.85 (2H, br s), 8.00 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz).

実施例 3 5 8

5- [4- [2- (2-フルオロフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチル-3
H-ピリミジン-4-オン

25 実施例 3 6 5 と同様の方法で 1- [1- (4-tert-ブトキシ-5-ピリミ
ジニルメチル) ピペリジン-4-イル] -2- (2-フルオロフェニル) エタノ
ン 205 mg から標記化合物 133 mg (収率 76%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.72-1.83 (2H, m), 1.85-1.93 (2H, m), 2.11-2.20 (2H, m), 2.48 (1H, dt, J = 11.2, 4.0 Hz), 2.92-2.99 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.78 (2H, s), 7.01-7.11 (2H, m), 7.15 (1H, dt, J = 7.2, 2.0 Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.13 (1H, s)

5 実施例 3 5 9

3- [4- [2- (2-ビフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン

実施例 3 4 4 と同様の方法で 1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] -2- (2-ビフェニル) エタノン 210 mg から標記化合物 155 mg (収率 85%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.55-1.68 (4H, m), 2.14-2.28 (3H, m), 2.84-2.93 (2H, m), 3.74 (2H, s), 3.78 (2H, s), 7.16-7.27 (4H, m), 7.30-7.40 (5H, m), 7.85-7.92 (2H, m).

15 実施例 3 6 0

3- (2-フルオロフェニル) -2- [1- (3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] プロピオニトリル

2- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] -3- (2-フルオロフェニル) プロピオニトリル 188 mg に氷冷下、4 N塩化水素-酢酸エチル 3 ml を加え、1 時間攪拌した。反応液に 2 N水酸化ナトリウム溶液を加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチルエーテルを加え濾取し、標記化合物 129 mg (収率 80%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.62-1.75 (3H, m), 1.85-1.94 (1H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 2.22-2.33 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.02-3.15 (3H, m), 3.84 (2H, s), 7.06 (1H, ddd, J = 9.6, 7.6, 1.2 Hz), 7.12 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.86 (2H, br s).

実施例 3 6 1

2-(2-フルオロベンジル)-3-(2-フルオロフェニル)-2-[1-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピオニトリル

- 5 実施例 3 6 0 と同様の方法で 2-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-(2-フルオロベンジル)-3-(2-フルオロフェニル)プロピオニトリル 206 mg から標記化合物 122 mg (収率 67%) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.55-1.65 (1H, m), 1.72-1.84 (2H, m),
 10 2.06-2.13 (2H, m), 2.19-2.28 (2H, m), 2.84 (2H, d, J = 14.0 Hz), 3.06 (2H, d, J = 14.0 Hz), 3.14-3.22 (2H, m), 3.85 (2H, s), 7.07 (2H, ddd, J = 9.2, 7.6, 1.2 Hz), 7.14 (2H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.24-7.32 (2H, m), 7.36 (2H, td, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.84 (2H, br s).

実施例 3 6 2

- 15 3-[4-[2-(2-ブロモフェニル)アセチル]ピペリジノ]メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例 3 4 4 と同様の方法で 2-(2-ブロモフェニル)-1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)ピペリジン-4-イル]エタノン 53 mg から標記化合物 39 mg (収率 84%) を得た。

20 1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.83-1.95 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.92 (2H, s), 7.14 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.23-7.30 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.88 (2H, br s).

実施例 3 6 3

- 25 3-[4-[2-(2-シアノフェニル)アセチル]ピペリジノ]メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例 3 4 4 と同様の方法で 1 - [1 - (3 - t e r t - ブトキシ - 2 - ピラジニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - (2 - シアノフェニル) エタノン 90 m g から標記化合物 6 0 m g (収率 7 8 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.83-1.95 (2H, m), 2.00-2.08 (2H, m),
 2.32-2.42 (2H, m), 2.58-2.68 (1H, m), 3.02-3.10 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.02 (2H,
 s), 7.28-7.32 (1H, m), 7.38 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.56 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz),
 7.63-7.67 (1H, m), 7.86 (2H, br s).

実施例 3 6 4

4 - [4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー 2
H - ピリダジン - 3 - オン

2 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - [1 - (3 - メトキシ - 4 - ピリダジニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] エタノン 7 4 m g を 5 N 塩酸 2 m l に溶解し、
 4.5 時間加熱還流した。反応液に 5 N 水酸化ナトリウム溶液を加え中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で
 洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にジエチル
 エーテルを加え濾取し、標記化合物 2 7 m g (3 8 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.72-1.84 (2H, m), 1.85-1.93 (2H, m),
 2.16-2.24 (2H, m), 2.46-2.56 (1H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 3.49 (2H, d, J = 1.6 Hz),
 3.79 (2H, s), 7.05 (1H, ddd, J = 9.6, 7.6, 1.2 Hz), 7.09 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz),
 7.16 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.22-7.28 (1H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.78 (1H, d,
 J = 4.4 Hz).

実施例 3 6 5

3 - [4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) アセチル] - 4 - メチルピペリジノ]
メチルー 1 H - ピラジン - 2 - オン

1 - [1 - (3 - t e r t - ブトキシ - 2 - ピラジニルメチル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル] - 2 - (2 - フルオロフェニル) エタノン 1 3 5 m g を酢

酸エチル 2 m l に溶解し、氷冷撹拌下、4 N塩化水素－酢酸エチル 2 m l を加えた。1 時間後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチルエーテルを加え濾取し、標記化合物 9 4 m g (収率 8 6 %) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3); \delta (\text{ppm}) 1.29 (3\text{H}, \text{s}), 1.66-1.74 (2\text{H}, \text{m}), 2.22-2.30 (2\text{H}, \text{m}), 2.39-2.51 (2\text{H}, \text{m}), 2.75-2.84 (2\text{H}, \text{m}), 3.80 (2\text{H}, \text{s}), 3.81 (2\text{H}, \text{s}), 7.00-7.18 (3\text{H}, \text{m}), 7.22-7.28 (1\text{H}, \text{m}), 7.78-7.85 (2\text{H}, \text{m}).$

実施例 3 6 6

- 10 t r a n s - 3 - [4 - [2 - (2 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) ア セ チ ル] - 3 - メ チ ル ピ ペ リ ジ ノ] メ チ ル - 1 H - ピ ラ ジ ン - 2 - オ ン

実施例 3 6 5 と同様の方法で t r a n s - 1 - [1 - (3 - t e r t - ブ ト キ シ - 2 - ピ ラ ジ ニ ル メ チ ル) - 3 - メ チ ル ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル] - 2 - (2 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) エ タ ノ ン 1 1 2 m g から標記化合物 9 2 m g (収率 1 0 0 %) を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3); \delta (\text{ppm}) 0.82 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.4 \text{ Hz}), 1.73-1.84 (1\text{H}, \text{m}), 1.87-1.98 (2\text{H}, \text{m}), 2.11-2.33 (3\text{H}, \text{m}), 2.93-2.99 (1\text{H}, \text{m}), 3.04-3.10 (1\text{H}, \text{m}), 3.77 (2\text{H}, \text{s}), 3.82 (2\text{H}, \text{s}), 7.03-7.13 (2\text{H}, \text{m}), 7.16 (1\text{H}, \text{dt}, J = 7.2, 1.6 \text{ Hz}), 7.23-7.29 (1\text{H}, \text{m}), 7.86 (2\text{H}, \text{br s})$

実施例 3 6 7

- 20 6 - [4 - (2 - フ ル オ ロ フ ェ ノ キ シ メ チ ル) ピ ペ リ ジ ノ] メ チ ル - 1 H - ピ ラ ジ ン - 2 - オ ン

実施例 3 6 5 と同様の方法で 2 - t e r t - ブ ト キ シ - 6 - [4 - (2 - フ ル オ ロ フ ェ ノ キ シ メ チ ル) ピ ペ リ ジ ノ] メ チ ル - ピ ラ ジ ン 2 0 2 m g から標記化合物 1 5 3 m g (収率 8 9 %) を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3); \delta (\text{ppm}) 1.36-1.48 (2\text{H}, \text{m}), 1.84-1.96 (3\text{H}, \text{m}), 2.21 (2\text{H}, \text{dt}, J = 11.6, 2.4 \text{ Hz}), 2.82-2.88 (2\text{H}, \text{m}), 3.40 (2\text{H}, \text{s}), 3.87 (2\text{H}, \text{d}, J = 6.4$

Hz), 6.85-6.98 (2H, m), 7.02-7.10 (2H, m), 7.22 (1H, s), 8.05 (1H, s).

実施例 368

6-[4-[2-(2-フルオロフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー1
H-ピラジン-2-オン

5 実施例 365 と同様の方法で 1-[1-(6-tert-ブトキシ-2-ピラジ
ニルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-(2-フルオロフェニル) エタノン
172 mg から標記化合物 135 mg (収率 91%) を得た。

1H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.71-1.82 (2H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 2.22
10 (2H, dt, J = 11.6, 2.8 Hz), 2.47-2.55 (1H, m), 2.81-2.87 (2H, m), 3.39 (2H, s),
3.78 (2H, d, J = 0.4 Hz), 7.02-7.07 (1H, m), 7.10 (1H, dt, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.16
(1H, dt, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.21-7.28 (2H, m), 8.05 (1H, s).

実施例 369

3-[4-[2-(3-ピリジル) アセチル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラ
ジン-2-オン

15 実施例 344 と同様の方法で 1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジ
ニルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-(3-ピリジル) エタノン 173 mg
から標記化合物 56 mg (収率 38%) を得た。

1H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.79-1.91 (2H, m), 1.92-2.00 (2H, m),
2.28-2.38 (2H, m), 2.51-2.60 (1H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.84 (2H,
20 s), 7.25-7.30 (1H, m), 7.54 (1H, ddd, J = 7.8, 2.4, 1.6 Hz), 7.82 (1H, br s), 7.84
(1H, br s), 8.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.53 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz).

実施例 370

3-[4-フルオロ-4-[2-(2-フルオロフェニル) アセチル] ピペリジ
ノ] メチルー1H-ピラジン-2-オン

25 実施例 365 と同様の方法で 1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジ
ニルメチル)-4-フルオロピペリジン-4-イル]-2-(2-フルオロフェ

ニル) エタノン 200 mg から標記化合物 157 mg (収率 91%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.88-1.97 (2H, m), 2.09-2.28 (2H, m), 2.60 (2H, dt, J = 12.0, 2.0 Hz), 2.93-3.00 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.00 (2H, dd, J = 2.4, 1.2 Hz), 7.02-7.17 (3H, m), 7.23-7.29 (1H, m), 7.66 (1H, br s), 7.75 (1H, d, J = 3.2 Hz).

実施例 371

3-[4-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-オキソピペリジノ]メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例 365 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3-[4-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-3,3-ジメトキシピペリジノ]メチルーピラジン 165 mg から標記化合物 88 mg (収率 70%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.50-1.86 (2H, m), 2.15-2.34 (3H, m), 2.64-2.74 (3H, m), 3.02 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.08-3.17 (1H, m), 3.41 (1H, dd, J = 13.4, 1.6 Hz), 3.79 (1H, d, J = 15.0 Hz), 3.85 (1H, d, J = 15.0 Hz), 6.98 (1H, ddd, J = 9.6, 7.6, 1.2 Hz), 7.04 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.12-7.21 (2H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 3.6 Hz).

実施例 372

3-[4-フルオロ-4-[2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]ピペリジノ]メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例 365 と同様の方法で 1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-4-フルオロピペリジン-4-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン 211 mg から標記化合物 178 mg (収率 95%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.90-1.99 (2H, m), 2.08-2.28 (2H, m), 2.61 (2H, t, J = 12.0 Hz), 2.94-3.01 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.19 (2H, s), 7.20 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61-7.68 (2H, m),

7.73-7.77 (1H, m).

実施例 373

3-[4-メチル-4-[2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]ピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン

5 実施例 365 と同様の方法で 1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-4-メチルピペリジン-4-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン 53 mg から標記化合物 37 mg (収率 78%) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.31 (3H, s), 1.66-1.76 (2H, m), 2.19-2.29 (2H, m), 2.42-2.56 (2H, m), 2.74-2.84 (2H, m), 3.83 (2H, s), 4.02 (2H, s), 7.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.86 (2H, br s).

実施例 374

15 3-[4-[3-(2-フルオロフェニル)-2-オキソプロピル]ピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン

実施例 365 と同様の方法で 1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)ピペリジン-4-イル]-3-(2-フルオロフェニル)プロパン-2-オン 145 mg から標記化合物 118 mg (収率 95%) を得た。

20 1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.26-1.38 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 1.91-2.04 (1H, m), 2.26-2.74 (2H, m), 2.44 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.92-2.98 (2H, m), 3.70 (2H, s), 3.82 (2H, s), 7.03-7.12 (2H, m), 7.16 (1H, dt, J = 7.2, 2.0 Hz), 7.23-7.29 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.94 (1H, br s).

実施例 375

25 3-[4-[3-(2-フルオロフェニル)プロピオニル]ピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン

実施例 365 と同様の方法で 1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジ

ニルメチル) ピペリジン-4-イル] -3- (2-フルオロフェニル) プロパン
-1-オン 124 mg から標記化合物 88 mg (収率 83%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.70-1.82 (2H, m), 1.85-1.93 (2H, m),
2.24-2.42 (3H, m), 2.75-2.80 (2H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.96-3.03 (2H, m),
3.81 (2H, s), 6.96-7.06 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.86 (2H, br s).

実施例 376

3- [4- [2- [2-フルオロ-6- (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル] ピペリジノ] メチル-1H-ピラジン-2-オン

実施例 365 と同様の方法で 1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジ
ニルメチル) ピペリジン-4-イル] -2- [2-フルオロ-6- (トリフル
オロメチル) フェニル] エタノン 62 mg から標記化合物 52 mg (収率 93%)
を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.86-1.96 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m),
2.33-2.42 (2H, m), 2.56-2.65 (1H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.00 (2H,
s), 7.23-7.29 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.86 (2H, br
s).

実施例 377

3- [4- [2- (3-メチル-2-チエニル) アセチル] ピペリジノ] メチル-1H-ピラジン-2-オン

実施例 365 と同様の方法で 1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジ
ニルメチル) ピペリジン-4-イル] -2- (3-メチル-2-チエニル) エタ
ノン 132 mg から標記化合物 111 mg (収率 99%) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.78-1.94 (4H, m), 2.13 (3H, s), 2.28-2.35
(2H, m), 2.53-2.62 (1H, m), 2.98-3.06 (2H, m), 3.82 (2H, s), 3.83 (2H, s), 6.82
(1H, d, J = 5.2 Hz), 7.11 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.85 (2H, br s).

実施例 378

3- [4- [2- [2- (3-ピリジル) フェニル] アセチル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例 3 6 5 と同様の方法で 1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] -2- [2- (3-ピリジル) フェニル] エタノン 3 1 5 m g から標記化合物 1 5 0 m g (収率 5 8 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.58-1.74 (4H, m), 2.16-2.34 (3H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.74 (2H, s), 3.79 (2H, s), 7.18-7.28 (2H, m), 7.32-7.42 (3H, m), 7.57 (1H, dt, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.85 (2H, br s), 8.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.61 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz).

実施例 3 7 9

メチル 2- [1- (3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] メトキシーベンゾエート

実施例 3 6 5 と同様の方法でメチル 2- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] メトキシーベンゾエート 2 3 0 m g から標記化合物 1 7 2 m g (収率 8 6 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.52-1.65 (2H, m), 1.93-2.05 (3H, m), 2.31-2.40 (2H, m), 3.06-3.12 (2H, m), 3.88 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.92 (2H, d, J = 6.0Hz), 6.92-7.01 (2H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.80 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.87-7.94 (2H, m).

実施例 3 8 0

3- [4- (2-アセチルフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例 3 6 5 と同様の方法で 1- [2- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] メトキシーフェニル] エタノン 1 3 4 m g から標記化合物 9 9 m g (収率 8 5 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.52-1.64 (2H, m), 1.93-2.06 (3H, m),

2.31-2.40 (2H, m), 2.63 (3H, s), 3.06-3.15 (2H, m), 3.88 (2H, s), 3.94 (2H, d, J = 6.0Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.88 (2H, br s).

実施例 3 8 1

5 2- [1- (3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニルメチル) ピペリジ
ン-4-イル] メトキシ-ベンズアミド

実施例 3 6 5 と同様の方法で 2- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] メトキシ-ベンズアミド 171 mg から標記化合物 80 mg (収率 54%) を得た。

10 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.52-1.65 (2H, m), 1.88-2.06 (3H, m), 2.28-2.37 (2H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.02 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.43 (1H, br s), 6.98 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.06-7.12 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.70 (1H, br s), 7.73 (1H, br s), 7.77-7.82 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz).

実施例 3 8 2

15 3- [4- (2-ニトロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー1H-ピラジ
ン-2-オン

実施例 3 6 5 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3- [4- (2-ニトロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルーピラジン 183 mg から標記化合物 140 mg (収率 88%) を得た

20 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.45-1.57 (2H, m), 1.96-2.06 (3H, m), 2.29-2.38 (2H, m), 3.05-3.12 (2H, m), 3.87 (2H, s), 3.95 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.01-7.08 (2H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.84 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.88 (2H, br s).

実施例 3 8 3

25 N- [2- [1- (3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニルメチル) ピ
ペリジン-4-イル] メトキシ-フェニル] メタンスルホンアミド

実施例 3 6 5 と同様の方法で N- [2- [1- (3- t e r t- ブトキシ- 2-
ピラジニルメチル) ピペリジン- 4- イル] メトキシ- フェニル] メタンスルホ
ンアミド 1 4 0 m g から標記化合物 7 7 m g (収率 6 3 %) を得た

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.45-1.58 (2H, m), 1.89-2.04 (3H, m),
5 2.29-2.39 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.05-3.13 (2H, m), 3.88 (2H, s), 3.90 (2H, d, J =
6.4 Hz), 6.76 (1H, br s), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.96-7.01 (1H, m), 7.10-7.16
(1H, m), 7.54 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.80-7.93 (2H, m).

実施例 3 8 4

3- [4- [2- (ジメチルアミノ) フェノキシメチル] ピペリジノ] メチルー
10 1 H-ピラジン- 2- オン

実施例 3 6 5 と同様の方法で 2- t e r t- ブトキシ- 3- [4- [2- (ジメ
チルアミノ) フェノキシメチル] ピペリジノ] メチルーピラジン 2 0 5 m g から
標記化合物 1 7 2 m g (収率 9 7 %) を得た

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.51-1.65 (2H, m), 1.95-2.10 (3H, m),
15 2.30-2.39 (2H, m), 2.79 (6H, s), 3.04-3.10 (2H, m), 3.87 (2H, s), 3.88 (2H, d, J =
6.0 Hz), 6.81-6.96 (4H, m), 7.88-7.96 (2H, m).

実施例 3 8 5

3- [2- [1- (3- オキソ- 3, 4- ジヒドロ- 2-ピラジニルメチル) ピ
ペリジン- 4- イル] メトキシ- フェニル] - 1- メチルチオウレア

実施例 3 6 5 と同様の方法で 3- [2- [1- (3- t e r t- ブトキシ- 2-
ピラジニルメチル) ピペリジン- 4- イル] メトキシ- フェニル] - 1- メチル
チオウレア 7 6 m g から標記化合物 4 7 m g (収率 7 1 %) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.41-1.54 (2H, m), 1.92-2.02 (3H, m),
2.30-2.38 (2H, m), 3.03-3.10 (2H, m), 3.14 (3H, d, J = 4.0 Hz), 3.84 (2H, d, J =
25 6.4 Hz), 3.87 (2H, s), 6.10-6.28 (1H, m), 6.92-7.01 (2H, m), 7.19-7.38 (2H, m),
7.46 (1H, br s), 7.89 (2H, br s).

実施例 386

3- [2- [1- (3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] メトキシフェニル] -1-メチルウレア

実施例 365 と同様の方法で 3- [2- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] メトキシフェニル] -1-メチルウレア 337 mg から標記化合物 181 mg (収率 62%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.71-1.99 (5H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.86 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.07-3.14 (2H, m), 3.86 (2H, s), 3.91 (2H, d, J = 4.2 Hz), 5.57 (1H, br s), 6.78-6.84 (1H, m), 6.86-6.98 (3H, m), 7.64-7.82 (2H, m), 8.00-8.06 (1H, m).

実施例 387

3- [4- [2- (4-フルオロ-3-チエニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例 365 と同様の方法で 1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] -2- (4-フルオロ-3-チエニル) エタノン 262 mg から標記化合物 219 mg (収率 97%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.78-1.90 (2H, m), 1.91-1.99 (2H, m), 2.28-2.37 (2H, m), 2.50-2.58 (1H, m), 2.98-3.08 (2H, m), 3.68 (2H, d, J = 0.4 Hz), 3.83 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.02-7.06 (1H, m), 7.78-7.86 (2H, m).

実施例 388

3- [4- (2-フルオロフェノキシメチル) アゼパン-1-イル] メチルー1H-ピラジン-2-オン

実施例 118 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3- [4- (2-フルオロフェノキシメチル) アゼパン-1-イル] メチルーピラジン 109 mg から標記化合物 63 mg (収率 68%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.47-2.24 (7H, m), 2.79-3.00 (4H, m),

3.81-3.89 (2H, m), 3.97 (2H, s), 6.87-7.10 (4H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 3 8 9

3- [4- [2- (4-フルオロフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー 1
H-ピラジン-2-オン

実施例 3 4 4 と同様の方法で 1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] -2- (4-フルオロフェニル) エタノン 201 mg から標記化合物 131 mg (収率 76%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.76-1.95 (4H, m), 2.26-2.36 (2H, m), 2.48-2.57 (1H, m), 2.97-3.05 (2H, m), 3.72 (2H, s), 3.82 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.86 (2H, br s).

実施例 3 9 0

3- [4- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー 5-メチルー 1 H-ピラジン-2-オン

実施例 3 6 4 と同様の方法で 3- [4- (2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー 2-メトキシ-5-メチルピラジン 130 mg から標記化合物 70 mg (収率 56%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.44-1.58 (2H, m), 1.91-2.03 (3H, m), 2.28-2.37 (2H, m), 2.41 (3H, s), 3.01-3.08 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.88 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.85-6.97 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.86 (1H, s).

実施例 3 9 1

3- [4- [2- (2-フルオロフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー 5-メチルー 1 H-ピラジン-2-オン

実施例 3 6 4 と同様の方法で 2- (2-フルオロフェニル) -1- [1- (3-メトキシ-6-メチルー 2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] エタノン 152 mg から標記化合物 81 mg (収率 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.78-1.90 (2H, m), 1.93-2.00 (2H, m), 2.28-2.38 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.52-2.61 (1H, m), 2.97-3.04 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.81 (2H, s), 6.92-7.12 (2H, m), 7.16 (1H, dt, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 7.22-7.28 (1H, m), 7.84 (1H, s).

5 実施例 3 9 2

5-フルオロ-3-[4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]メチルー1H-ピラジニン-2-オン

実施例 3 6 4 と同様の方法で 5-フルオロ-3-[4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]メチルー2-メトキシピラジニン 93 mg から標記化合物 52 mg (収率 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.46-1.59 (2H, m), 1.92-2.04 (3H, m), 2.32-2.41 (2H, m), 3.01-3.08 (2H, m), 3.82 (2H, s), 3.89 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.86-6.97 (2H, m), 7.01-7.10 (2H, m), 7.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 3 9 3

15 5-フルオロ-3-[4-[2-(2-フルオロフェニル)アセチル]ピペリジノ]メチルー1H-ピラジニン-2-オン

実施例 3 6 4 と同様の方法で 1-[1-(6-フルオロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)メチルピペリジニン-4-イル]-2-(2-フルオロフェニル)エタノン 95 mg から標記化合物 76 mg (収率 83%) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.79-1.92 (2H, m), 1.94-2.03 (2H, m), 2.32-2.42 (2H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.96-3.04 (2H, m), 3.79 (2H, s), 3.80 (2H, s), 7.02-7.13 (2H, m), 7.16 (1H, dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.89 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 3 9 4

25 3-[1-[4-[2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]ピペリジノ]エチル]-1H-ピラジニン-2-オン シュウ酸塩

1 — [1 — [1 — (3 — メトキシ — 2 — ピラジニル) エチル] ピペリジン — 4 —
 イル] — 2 — [2 — (トリフルオロメチル) フェニル] エタノン 117 mg を 5
 N 塩酸 3 ml に溶解し、3 時間加熱還流した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を
 5 加えアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥
 し、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶
 媒; 酢酸エチル — メタノール) で精製した。

得られた生成物をエタノールに溶解し、無水シュウ酸 26 mg を加えた。ジエチ
 ルエーテルを加え、析出物を濾取し、標記化合物 100 mg (収率 71%) を得
 た。

1H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.43 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.62-1.82 (2H,
 m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.82-2.94 (2H, m), 3.25-3.34 (1H, m),
 3.36-3.48 (1H, m), 4.10 (2H, s), 4.70 (1H, q, J = 6.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz),
 7.41 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.52 (1H, d, J = 4.0 Hz) 7.61
 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.6 Hz).

実施例 395

3 — [1 — [4 — (2 — フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] — 1
H — ピラジン — 2 — オン シュウ酸塩

実施例 364 と同様の方法で 2 — [1 — [4 — (2 — フルオロフェノキシメチル)
 ピペリジノ] エチル] — 3 — メトキシピラジン 100 mg から 3 — [1 — [4 —
 20 (2 — フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] エチル] — 1 H — ピラジン — 2
 — オンを得、常法に従いシュウ酸塩とし標記化合物 20 mg (収率 63%) を得
 た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.48 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.50-1.76 (3H, m),
 1.88-2.10 (3H, m), 2.95-3.09 (2H, m), 3.46-3.66 (1H, m), 3.94 (2H, d, J = 5.2Hz),
 25 4.71-4.80 (1H, m), 6.89-6.96 (1H, m), 7.08-7.23 (3H, m), 7.43 (1H, d, J = 4.0Hz),
 7.56 (1H, d, J = 4.0 Hz)

実施例 3 9 6

3 - [3 - [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - オキソピペリジノ]
メチル - 1 H - ピラジニン - 2 - オン シュウ酸塩

実施例 3 6 5 と同様の方法で 1 - (3 - t e r t - ブトキシ - 2 - ピラジニルメ
 5 チル) - 3 - [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - オン 2
 0 7 m g から 3 - [3 - [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - オキソ
 ピペリジノ] メチル - 1 H - ピラジニン - 2 - オン を得、常法に従いシュウ酸塩と
 し標記化合物 1 3 0 m g (収率 5 7 %) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.34-1.46 (1H, m), 1.90-2.02 (1H, m),
 10 2.24-2.32 (1H, m), 2.54-2.60 (5H, m), 2.80-2.89 (1H, m), 3.24-3.32 (1H, m),
 3.34-3.42 (1H, m), 3.85 (1H, d, J = 14.8 Hz), 3.90 (1H, d, J = 14.8 Hz), 7.07-7.15
 (2H, m), 7.19-7.29 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 4.0 Hz).

実施例 3 9 7

N - [2 - [1 - (3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - ピラジニルメチル) ピ
 15 ペリジン - 4 - イル] メトキシフェニル] アセトアミド シュウ酸塩

実施例 3 6 5 と同様の方法で N - [2 - [1 - (3 - t e r t - ブトキシ - 2 -
 ピラジニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] メトキシフェニル] アセトアミド
 1 3 0 m g から N - [2 - [1 - (3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - ピラジ
 ニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] メトキシフェニル] アセトアミド を得、
 20 常法に従いシュウ酸塩とし標記化合物 1 1 2 m g (収率 7 8 %) を得た。

1H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.54-1.66 (2H, m), 1.94-2.12 (6H, m),
 2.92-3.04 (2H, m), 3.40-3.52 (2H, m), 3.90 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.23 (2H, s),
 6.88-6.94 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.52 (1H, d, J =
 4.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.92 (1H, s).

実施例 3 9 8

3 - [4 - (2 - フルオロベンジルスルフィニル) ピペリジノ] メチル - 1 H -

ピラジニン-2-オン

3-〔4-(2-フルオロベンジルチオ) ピペリジノ〕メチルー1H-ピラジニン-2-オン 57 mg をジクロロメタン 3 ml に溶解し、-70℃以下で3-クロロ過安息香酸 31 mg を加え30分攪拌後、さらに3-クロロ過安息香酸 5 mg を加え20分攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；クロロホルム-メタノール-アンモニア水）で精製し、標記化合物 16 mg（収率 27%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.95-2.04 (2H, m), 2.32-2.45 (2H, m), 2.63-2.73 (1H, m), 3.14-3.22 (2H, m), 3.45-3.52 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.63 (2H, s), 7.04 (1H, ddd, J = 9.8, 8.0, 1.2 Hz), 7.13 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.36 (1H, td, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz).

実施例 399

2-(2-フルオロフェニル)-1-〔1-〔(4-ヒドロキシ-[1, 2, 5]チアジアゾール-3-イル)メチル〕ピペリジン-4-イル〕エタノン

3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチルー〔1, 2, 5〕チアジアゾール 682 mg をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、二酸化マンガンを 6.8 g を加え、室温で終夜攪拌した。反応液をろ過し、濾液を減圧留去した。残渣をテトラヒドロフランに溶解し、セライトでろ過した。濾液を減圧留去した。残渣をテトラヒドロフラン 10 ml に懸濁し、2-(2-フルオロフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル)エタノン 486 mg およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 513 mg を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水、希塩酸を加え pH 4 とし、クロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；

クロロホルム-メタノール) で精製した。ジエチルエーテルを加え濾取し、標記化合物 179 mg (収率 10%) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.80-1.92 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.31-2.41 (2H, m), 2.55-2.64 (1H, m), 2.94-3.02 (2H, m), 3.79 (2H, d, J = 1.2 Hz), 3.88 (2H, s), 7.02-7.13 (2H, m), 7.16 (1H, dt, J = 7.2, 2.0 Hz), 7.23-7.24 (1H, m).
実施例 400

6-フルオロ-3-[4-[2-(2-フルオロフェニル)アセチル]ピペリジノ]メチル-1H-ピラジン-2-オン

1-[1-(3-tert-ブトキシ-5-フルオロ-2-ピラジニルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-(2-フルオロフェニル)エタノン 122 mg をトリフルオロ酢酸 3 ml に溶解し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を氷冷し 5%水酸化ナトリウム溶液で pH 7 とし、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチルエーテルを加え濾取し、標記化合物 97 mg (収率 93%) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.85-1.97 (2H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 2.42-2.54 (2H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 2.94-3.12 (2H, m), 3.79 (2H, s), 3.89 (2H, d, J = 1.2 Hz), 7.02-7.13 (2H, m), 7.16 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.23-7.30 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 401

3-[4-[2-(2-フルオロフェニル)アセチル]ピペリジノ]メチル-6-メチル-1H-ピラジン-2-オン

1-[1-(3-メトキシ-5-メチル-2-ピラジニルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-(2-フルオロフェニル)エタノン 352 mg をジクロロメタン 3 ml に溶解し、ヨードトリメチルシラン 0.5 ml を加え、室温で 45 分攪拌した。ヨードトリメチルシラン 2 ml を加え、更に室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、炭酸ナトリウムでアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出した。

無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル-メタノール）で精製した。ジエチルエーテルを加え濾取し、標記化合物 92 mg（収率 27%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.78-1.90 (2H, m), 1.91-1.98 (2H, m), 2.25-2.34 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.50-2.59 (1H, m), 2.98-3.06 (2H, m), 3.78 (4H, s), 7.01-7.12 (2H, m), 7.15 (1H, dt, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.22-7.28 (1H, m), 7.69 (1H, br s).

実施例 402

3-[4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]メチルー1-メチルー1H-ピラジニン-2-オン

製造例 63 と同様の方法で 3-[4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]メチルー1H-ピラジニン-2-オン 62 mg から標記化合物 28 mg（収率 42%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.46-1.59 (2H, m), 1.81-1.95 (3H, m), 2.12-2.21 (2H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 3.52 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.85 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.82-6.89 (1H, m), 6.90-6.96 (1H, m), 6.99-7.08 (3H, m), 7.30 (1H, d, J = 4.4 Hz).

実施例 403

3-[4-[2-(2-フルオロフェニル)アセチル]ピペリジノ]メチルー1-メチルー1H-ピラジニン-2-オン

3-[4-[2-(2-フルオロフェニル)アセチル]ピペリジノ]メチルー1H-ピラジニン-2-オン 300 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、カリウム tert-ブトキシド 113 mg を加え、氷冷下 30 分攪拌後、ヨウ化メチル 0.063 ml を加えさらに 1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（溶媒；酢酸エチル－メタノール）で精製した。ジイソプロピルエーテルを加え濾取し、標記化合物 61 mg（収率 20%）を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm)1.79-1.92 (4H, m), 2.13-2.24 (2H, m), 2.42-2.51 (1H, m), 3.08-3.14 (2H, m), 3.52 (3H, s), 3.70 (2H, s), 3.77 (2H, s), 7.00-7.10 (3H, m), 7.14 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.20-7.27 (1H, m), 7.29 (1H, d, J = 4.4 Hz).

実施例 404

3-〔4-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-カルボニル)ピペリジノ〕
メチル-1H-ピラジン-2-オン

（1-ベンジルピペリジン-4-イル）-（1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル）メタノン 517 mg を 1,2-ジクロロエタン 5 ml に溶解し、1-クロロエチル クロロホルメート 0.49 ml を加え 1 時間加熱還流した。反応液を減圧留去し、残渣にメタノール 5 ml を加えさらに 1 時間加熱還流した。反応液を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し（1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル）-（ピペリジン-4-イル）メタノン塩酸塩 104 mg を得た。

（1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル）-（ピペリジン-4-イル）メタノン塩酸塩 93 mg をテトラヒドロフラン 3 ml に溶解し、攪拌下 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 89 mg、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 130 mg、酢酸 0.03 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に 2 N 水酸化ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製した。

生成物をエタノール 1 ml に溶解し、4 N 塩化水素-酢酸エチル 1 ml を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、2 N 水酸化ナトリウム溶液を加

え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、不溶物を濾取し、標記化合物 8 m g (収率 1 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.47-2.40 (6H, m), 2.89-3.07 (3H, m), 3.81 (2H, s), 5.24-5.34 (2H, m), 5.54-5.57 (1H, m), 7.19-7.36 (4H, m), 7.86 (2H, s).

実施例 4 0 5

5 - [4 - (2 - フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー 2 , 4 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - オン

5 - クロロメチルー 2 , 4 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - オン 1 5 0 m g 、 4 - (2 - フルオロフェノキシメチル) ピペリジン塩酸塩 3 3 1 m g 、 無水炭酸カリウム 1 8 0 m g をアセトニトリルに加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え、不溶物を濾取し標記化合物 7 0 m g (収率 2 1 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 1.26-1.38 (2H, m), 1.67-1.80 (3H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.77-2.84 (2H, m), 3.24 (2H, s), 3.88 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.87-6.94 (1H, m), 7.06-7.21 (3H, m), 11.19 (1H, s), 11.27 (1H, br s).

実施例 4 0 6

3 - [4 - (2 - フルオロフェノキシメチル) - 4 - メチルピペリジノ] メチルー 1 H - ピラジン - 2 - オン

実施例 1 1 8 と同様の方法で 2 - t e r t - ブトキシ - 3 - [4 - (2 - フルオロフェノキシメチル) - 4 - メチルピペリジノ] メチルーピラジン 9 6 m g から標記化合物 6 6 m g (収率 8 1 %) を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.17 (3H, s), 1.64 (2H, dt, J=14.4, 4.2Hz), 1.83 (2H, ddd, J=13.6, 9.6, 4.0Hz), 2.59-2.68 (2H, m), 2.74-2.82 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.89 (2H, s), 6.87-6.95 (1H, m), 6.96 (1H, td, J=8.4, 1.6 Hz), 7.01-7.10 (2H, m), 7.87-7.96 (2H, m).

実施例 407

3-[8-(2-フルオロフェニル)-7-オキソ-3-アザビシクロ[4.3.0]ノナン-3-イル]メチル-1H-ピラジン-2-オン

3-ベンジルオキシカルボニル-7-オキソ-3-アザビシクロ[4.3.0]

5 ノナン 191 mg、酢酸パラジウム 16 mg、BINAP (2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル) 104 mg を窒素雰囲気下、トルエン 3 ml に加え、15 分撹拌した後、o-ブロモフルオロベンゼン 245 mg、ナトリウム tert-ブトキシド 134 mg およびトルエン 6 ml を加え、100℃で終夜撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、3-ベンジルオキシカルボニル-8-(2-フルオロフェニル)-7-オキソ-3-アザビシクロ[4.3.0]ノナン 133 mg を得た。

15 3-ベンジルオキシカルボニル-8-(2-フルオロフェニル)-7-オキソ-3-アザビシクロ[4.3.0]ノナン 50 mg を、メタノール 30 ml に溶解し、10%パラジウム-カーボン 100 mg を加え水素雰囲気下 (1 気圧)、室温で 4 日間撹拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下留去し、8-(2-フルオロフェニル)-7-オキソ-3-アザビシクロ[4.3.0]ノナン 62 mg を得た。

20 実施例 320 と同様の方法で 3-tert-ブトキシピラジン-2-カルボキサルデヒド 60 mg および 8-(2-フルオロフェニル)-7-オキソ-3-アザビシクロ[4.3.0]ノナン 60 mg から 3-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル)-8-(2-フルオロフェニル)-7-オキソ-3-アザビシクロ[4.3.0]ノナンを得た。

25 これを実施例 118 と同様の方法に付し、標記化合物 43 mg (収率 49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.90-2.11 (2H, m), 2.13-2.60 (3H, m), 2.64-2.74 (1H, m), 2.80-2.94 (2H, m), 3.09 (1H, q, $J=5.6$ Hz), 3.57 (1H, t, $J=10.2$ Hz), 3.72-3.85 (3H, m), 7.00-7.15 (3H, m), 7.20-7.29 (1H, m), 7.61-7.71 (1H, m), 7.71-7.81 (1H, m).

5 実施例 408

5-[4-[2-(2-フルオロフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー 2, 4-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾール-3-オン

5-クロロメチルー 2, 4-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾール-3-オン
150 mg、2-(2-フルオロフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル) エ
10 タノン塩酸塩 335 mg、無水炭酸カリウム 180 mg をアセトニトリルに加え、
室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残
渣にジエチルエーテルを加え濾取し、標記化合物 23 mg (7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 1.42-1.56 (2H, m), 1.79-1.87 (2H, m),
15 1.98-2.07 (2H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.75-2.82 (2H, m), 3.25 (2H, s), 3.89 (2H,
s), 7.09-7.16 (2H, m), 7.19-7.32 (2H, m), 11.20 (1H, s), 11.26 (1H, br s).

実施例 409

3-[4-[2-(2-フルオロ-3-チエニル) アセチル] ピペリジノ] メチ
ルー 1H-ピラジン-2-オン

20 実施例 365 と同様の方法で 1-[1-(3-tert-ブトキシ-2-ピラジ
ニルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-(2-フルオロ-3-チエニル) エ
タノン 114 mg から標記化合物 103 mg (収率 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.77-1.88 (2H, m), 1.90-1.98 (2H, m),
25 2.28-2.37 (2H, m), 2.49-2.58 (1H, m), 2.99-3.07 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.83 (2H,
s), 6.60-6.66 (2H, m), 7.87 (2H, br s).

実施例 410

3- [4- [2- (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル) アセチル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン

実施例 118 と同様の方法で 1- [1- (3-tert-ブトキシ-2-ピラジニルメチル) ピペリジン-4-イル] -2- (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル) エタノン 107 mg から標記化合物 69 mg (収率 75%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.77-1.99 (4H, m), 2.27-2.37 (2H, m), 2.52-2.61 (1H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.23 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.70 (2H, s), 3.83 (2H, s), 4.54 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.81 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.92 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.4, 1.2 Hz), 7.90 (1H, br s), 7.92 (1H, br s).

実施例 411

3- [4- (2-フルオロベンジルチオ) ピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン

実施例 118 と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3- [4- (2-フルオロベンジルチオ) ピペリジノ] メチルーピラジン 224 mg から標記化合物 180 mg (収率 94%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.69-1.80 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.31-2.43 (2H, m), 2.65-2.76 (1H, m), 2.91-3.00 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.82 (2H, s), 7.03 (1H, ddd, J = 9.8, 8.0, 1.2 Hz), 7.10 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.18-7.26 (1H, m), 7.34 (1H, td, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.88 (1H, br s), 7.90 (1H, br s).

実施例 412

(E)-3- [4- [2- [2- (シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] ビニル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン シュウ酸塩

実施例 132 と同様の方法で (E)-3- [4- [2- [2- (シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] ビニル] ピペリジノ] メチルー2-メトキシピラジン 255 mg から標記化合物 207 mg (収率 68%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.03-1.61 (5H, m), 1.62-2.04 (10H, m),

2.34-2.46 (1H, m), 2.96-3.10 (2H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.80 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.25 (2H, br s), 6.26 (1H, dd, J = 16.0, 6.8 Hz), 6.66 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.89 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.96 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.19 (1H, dt, J = 7.2, 1.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 7.2, 1.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 4.0 Hz).

5 実施例 4 1 3

3 - [4 - (2 - フルオロベンジルスルホニル) ピペリジノ] メチルー 1 H - ピラジン - 2 - オン

10 実施例 1 1 8 と同様の方法で 2 - t e r t - ブトキシ - 3 - [4 - (2 - フルオロベンジルスルホニル) ピペリジノ] メチルーピラジン 1 6 8 m g から標記化合物 1 2 5 m g (収率 8 6 %) を得た。

1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.98-2.30 (6H, m), 2.79-2.88 (1H, m), 3.15-3.23 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.30 (2H, s), 7.14 (1H, ddd, J = 9.8, 8.0, 1.2 Hz), 7.22 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.37-7.44 (1H, m), 7.53 (1H, td, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.68 (1H, br s), 7.76 (1H, br s).

15 実施例 4 1 4

t r a n s - 3 - [4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) アセチル] - 2 - メチルピペリジノ] メチルー 1 H - ピラジン - 2 - オン

20 実施例 3 6 5 と同様の方法で t r a n s - 1 - [1 - (3 - t e r t - ブトキシ - 2 - ピラジニルメチル) - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル] - 2 - (2 - フルオロフェニル) エタノン 2 2 8 m g から標記化合物 1 2 6 m g (収率 6 8 %) を得た。

25 1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.15 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.74-1.82 (1H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 2.62-2.69 (1H, m), 2.70-2.88 (2H, m), 3.08-3.20 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.83 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.00 (1H, d, J = 14.2 Hz), 7.02-7.13 (2H, m), 7.16 (1H, dt, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.93 (1H, br s).

実施例 4 1 5

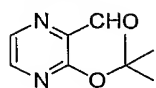
c i s - 3 - [4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) アセチル] - 2 - メチルピ
ペリジノ] メチル - 1 H - ピラジン - 2 - オン

5 実施例 3 6 5 と同様の方法で c i s - 1 - [1 - (3 - t e r t - ブトキシ - 2
- ピラジニルメチル) - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル] - 2 - (2 - フルオ
ロフェニル) エタノン 4 6 m g から標記化合物 3 6 m g (収率 9 5 %) を得た。

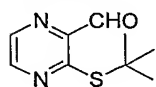
1H-NMR(400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 1.25 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.55-1.66 (1H, m),
1.72-1.84 (1H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 2.48-2.57 (1H, m),
2.59-2.68 (1H, m), 3.03-3.10 (1H, m), 3.59 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.78 (2H, s),
10 4.32 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.02-7.13 (2H, m), 7.15 (1H, dt, J = 7.2, 2.0 Hz),
7.22-7.29 (1H, m), 7.85-7.95 (2H, m).

上記製造例および実施例で得られた化合物の構造式を以下に示す。

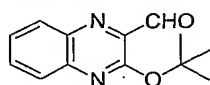
製造例 1



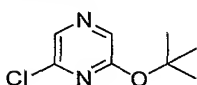
製造例 2



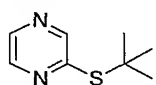
製造例 3



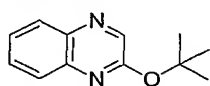
製造例 4



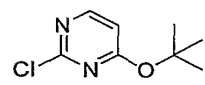
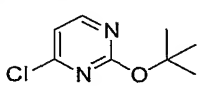
製造例 5



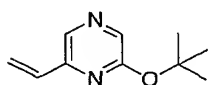
製造例 6



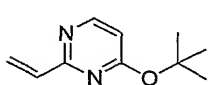
製造例 7



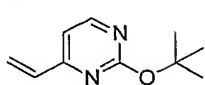
製造例 8



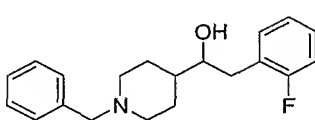
製造例 9



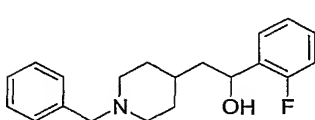
製造例 10



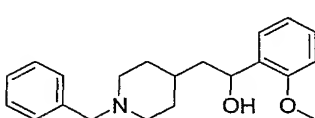
製造例 11



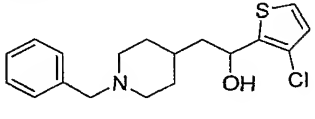
製造例 12



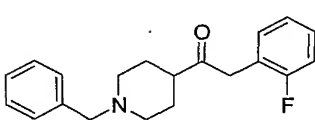
製造例 13



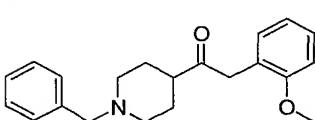
製造例 14



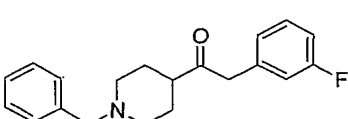
製造例 15



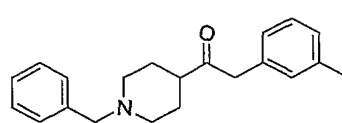
製造例 16



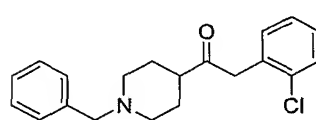
製造例 17



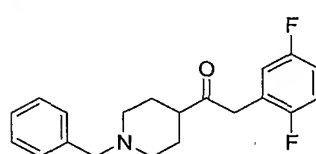
製造例 18



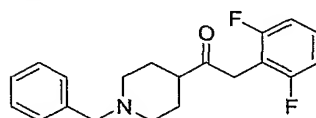
製造例 19



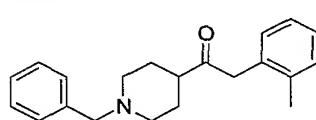
製造例 20



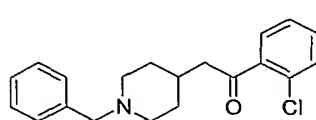
製造例 21



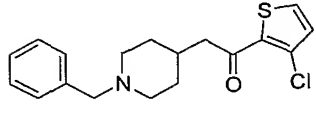
製造例 22



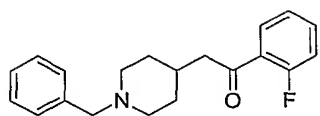
製造例 23



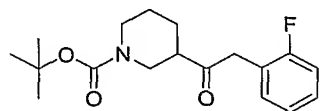
製造例 24



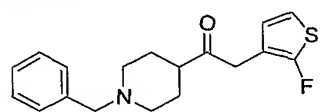
製造例 25



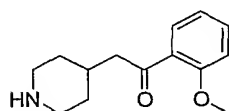
製造例 26



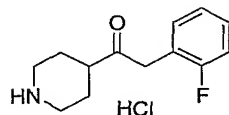
製造例 27



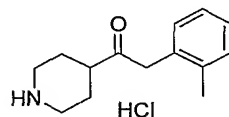
製造例 28



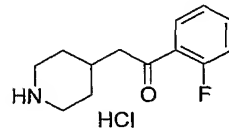
製造例 29



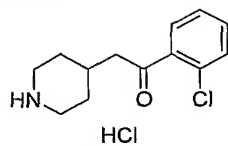
製造例 30



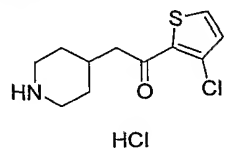
製造例 3 1



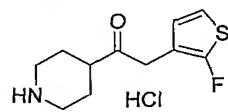
製造例 3 2



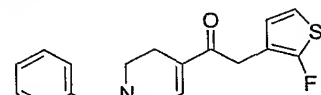
製造例 3 3



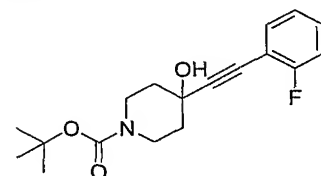
製造例 3 4



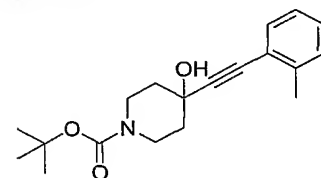
製造例 35



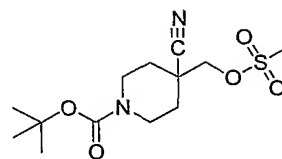
製造例 36



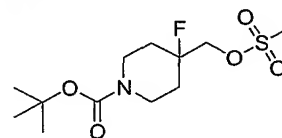
製造例 37



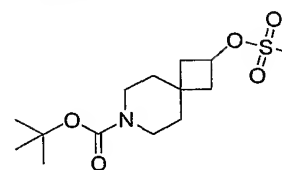
製造例 38



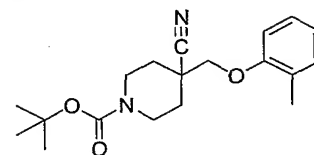
製造例 39



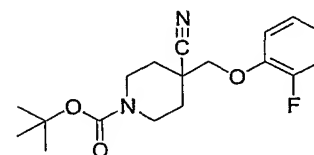
製造例 40



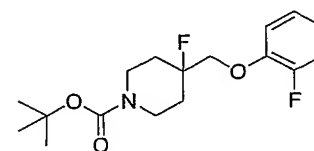
製造例 4 1



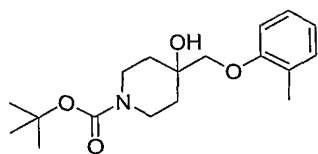
製造例 42



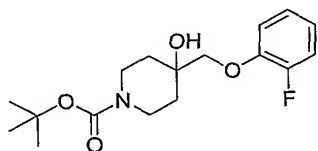
製造例 43



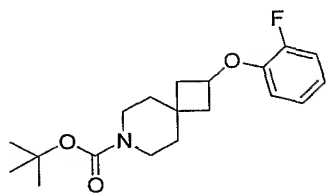
製造例 4 4



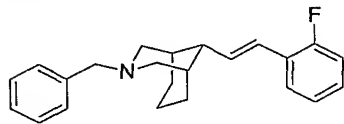
製造例 4 5



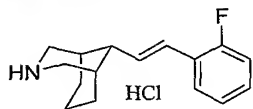
製造例 4 6



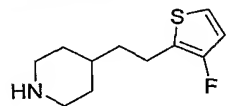
製造例 4 7



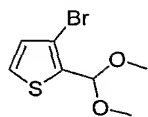
製造例 4 8



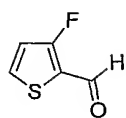
製造例 4 9



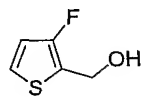
製造例 5 0



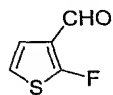
製造例 5 1



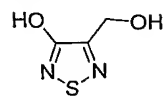
製造例 5 2



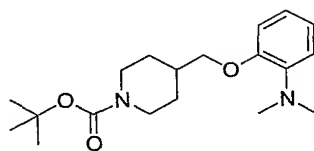
製造例 5 3



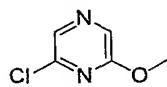
製造例 5 4



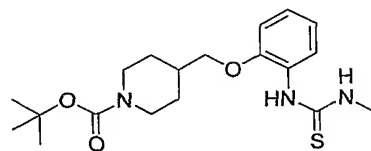
製造例 5 5



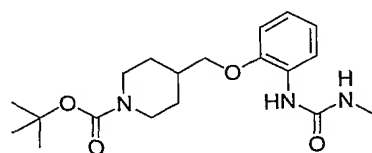
製造例 5 6



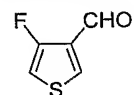
製造例 5 7



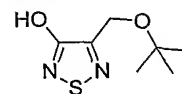
製造例 5 8



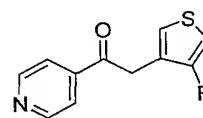
製造例 5 9



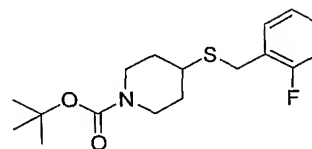
製造例 6 0



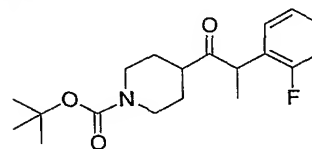
製造例 6 1



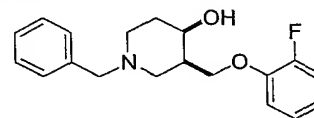
製造例 6 2



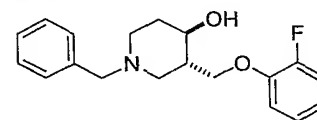
製造例 6 3



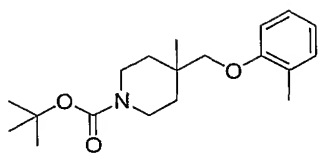
製造例 6 4



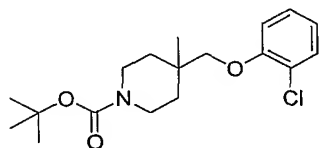
製造例 6 5



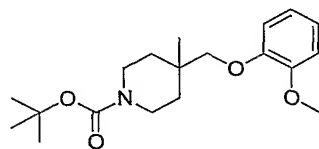
製造例 6 6



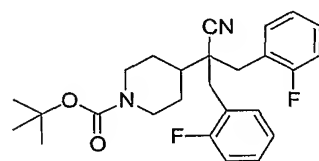
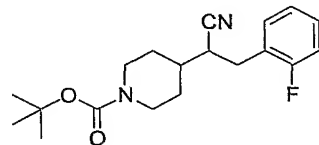
製造例 6 7



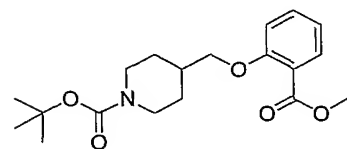
製造例 6 8



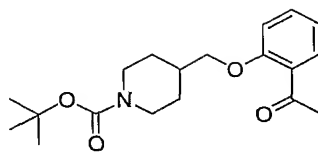
製造例 6 9



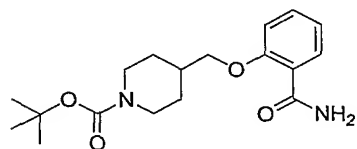
製造例 7 0



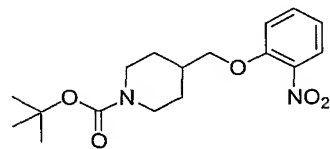
製造例 7 1



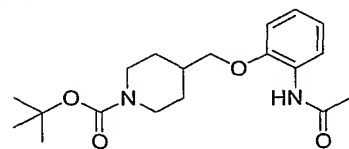
製造例 7 2



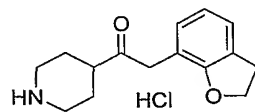
製造例 7 3



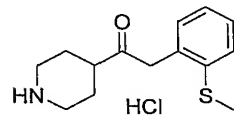
製造例 7 4



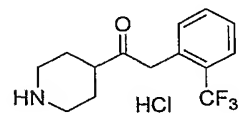
製造例 7 5



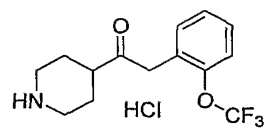
製造例 7 6



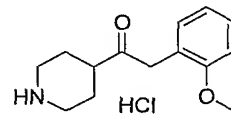
製造例 7 7



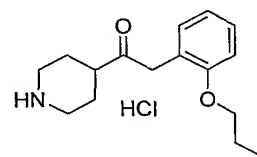
製造例 7 8



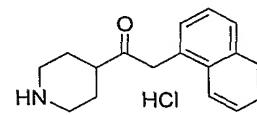
製造例 7 9



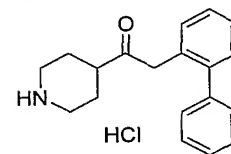
製造例 8 0



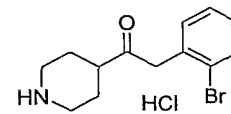
製造例 8 1



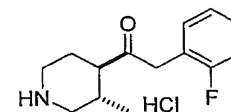
製造例 8 2



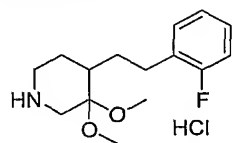
製造例 8 3



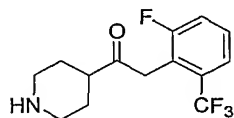
製造例 8 4



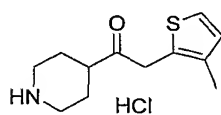
製造例 8 5



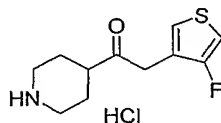
製造例 8 6



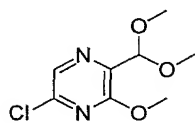
製造例 8 7



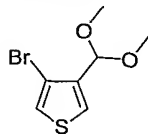
製造例 8 8



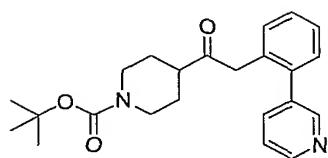
製造例 8 9



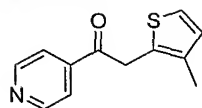
製造例 9 0



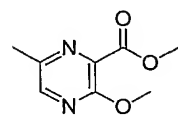
製造例 9 1



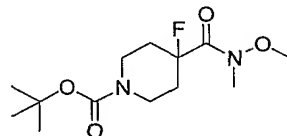
製造例 9 2



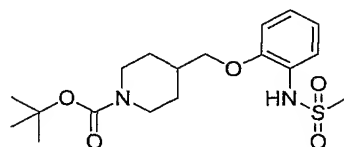
製造例 9 3



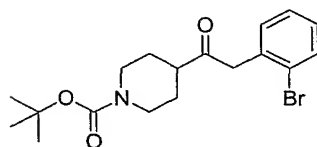
製造例 9 4



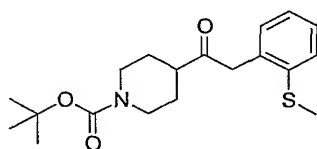
製造例 9 5



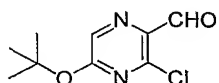
製造例 9 6



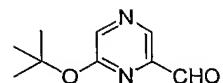
製造例 9 7



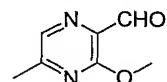
製造例 9 8



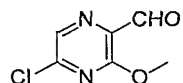
製造例 9 9



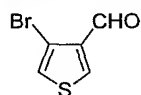
製造例 1 0 0



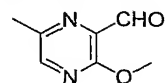
製造例 1 0 1



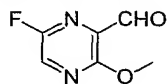
製造例 1 0 2



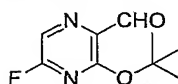
製造例 1 0 3



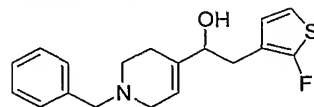
製造例 1 0 4



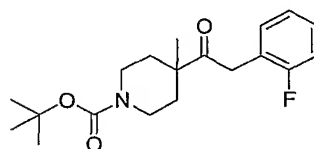
製造例 1 0 5



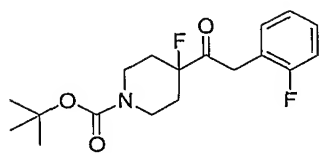
製造例 1 0 6



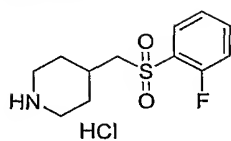
製造例 1 0 7



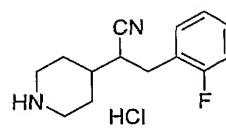
製造例 1 0 8



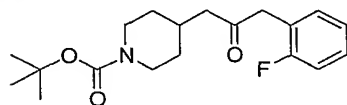
製造例 1 1 5



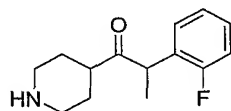
製造例 1 2 2



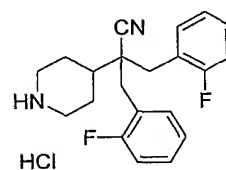
製造例 1 0 9



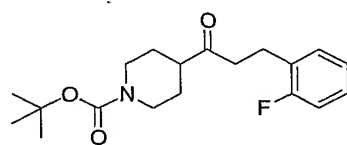
製造例 1 1 6



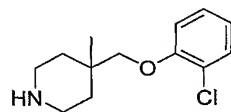
製造例 1 2 3



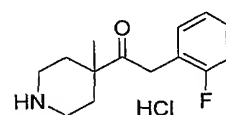
製造例 1 1 0



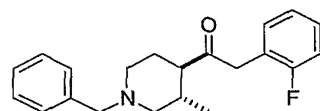
製造例 1 1 7



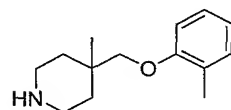
製造例 1 2 4



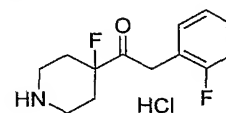
製造例 1 1 1



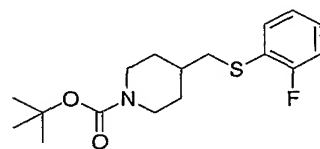
製造例 1 1 8



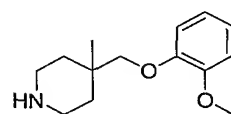
製造例 1 2 5



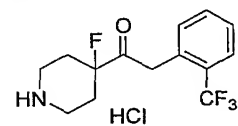
製造例 1 1 2



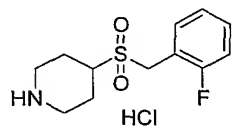
製造例 1 1 9



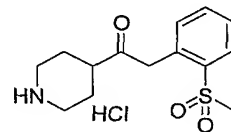
製造例 1 2 6



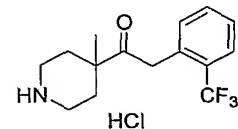
製造例 1 1 3



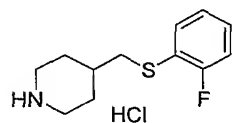
製造例 1 2 0



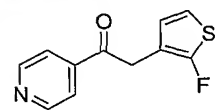
製造例 1 2 7



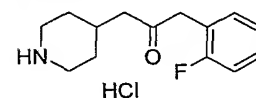
製造例 1 1 4



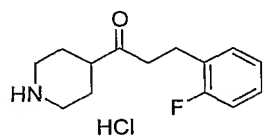
製造例 1 2 1



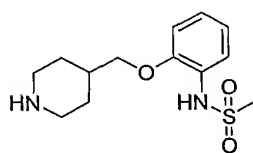
製造例 1 2 8



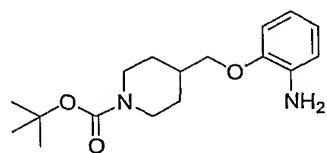
製造例 129



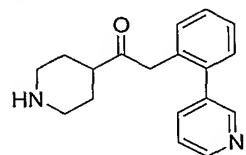
製造例 136



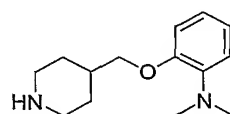
製造例 143



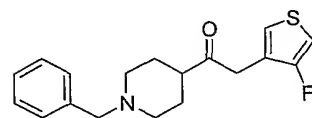
製造例 130



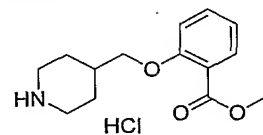
製造例 137



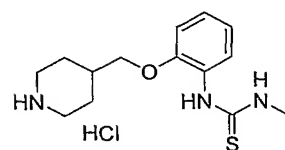
製造例 144



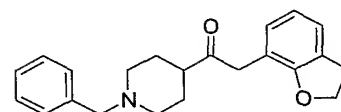
製造例 131



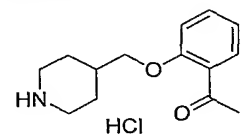
製造例 138



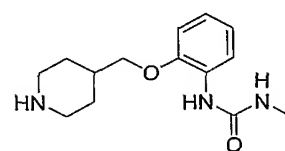
製造例 145



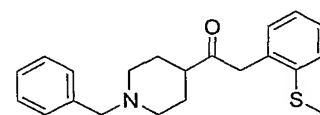
製造例 1 3 2



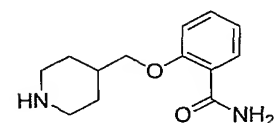
製造例 139



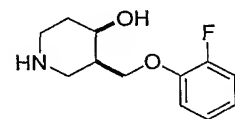
製造例 146



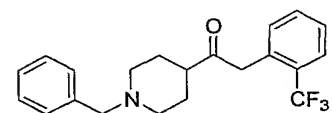
製造例 1 3 3



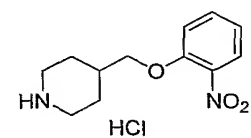
製造例 140



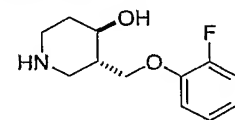
製造例 147



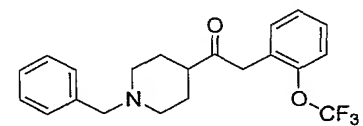
製造例 134



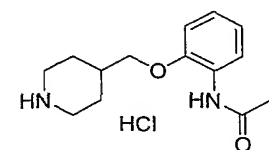
製造例 1 4 1



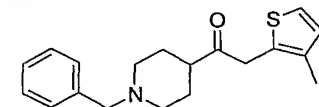
製造例 148



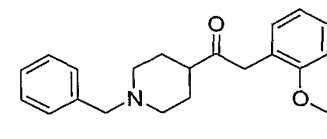
製造例 135



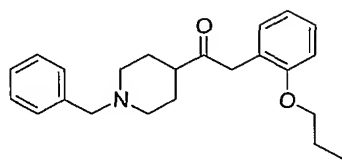
製造例 142



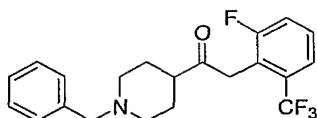
製造例 149



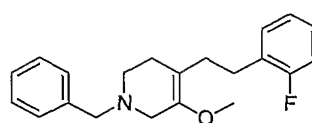
製造例 1 5 0



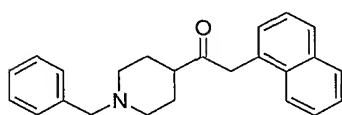
製造例 1 5 7



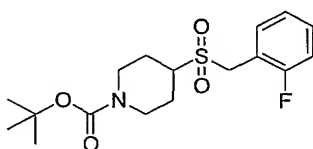
製造例 1 6 3



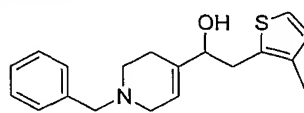
製造例 1 5 1



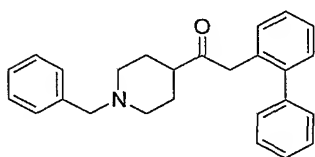
製造例 1 5 8



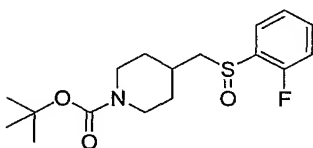
製造例 1 6 4



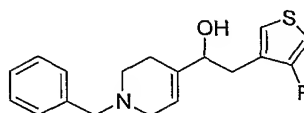
製造例 1 5 2



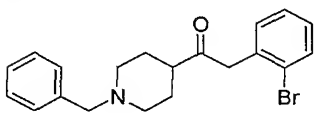
製造例 1 5 9



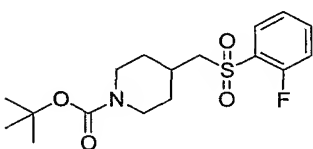
製造例 1 6 5



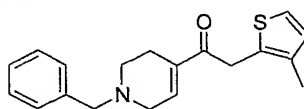
製造例 1 5 3



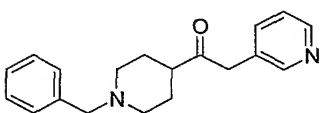
製造例 1 6 0



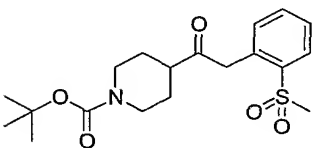
製造例 1 6 6



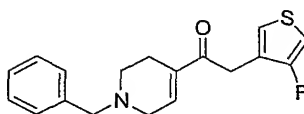
製造例 1 5 4



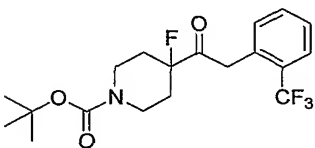
製造例 1 6 1



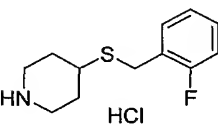
製造例 1 6 7



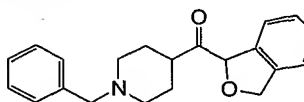
製造例 1 5 5



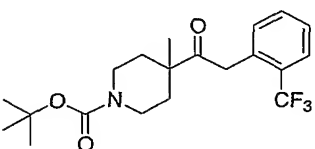
製造例 1 6 2



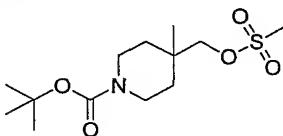
製造例 1 6 8



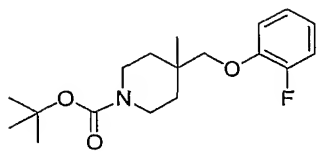
製造例 1 5 6



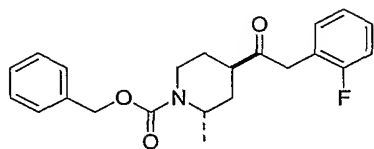
製造例 1 6 9



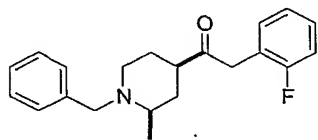
製造例 170



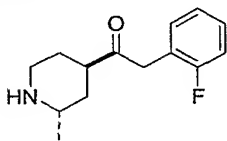
製造例 171



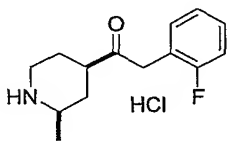
製造例 172



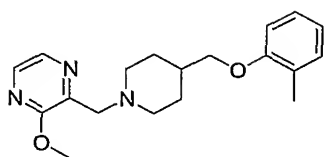
製造例 173



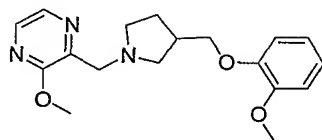
製造例 174



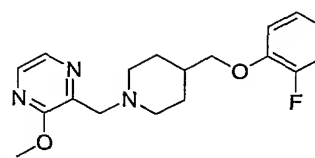
实施例 1



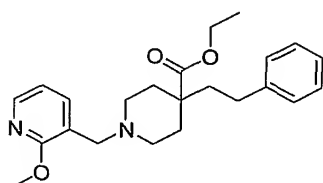
实施例 7



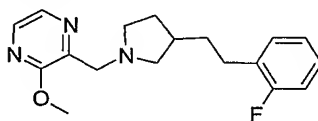
实施例 14



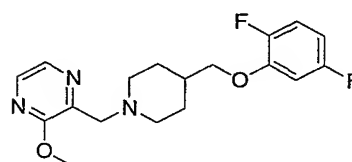
实施例 2



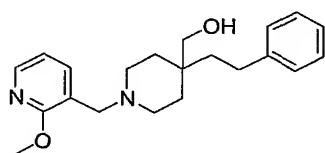
实施例 8



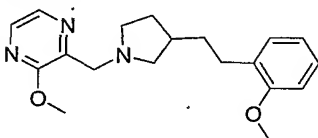
实施例 15



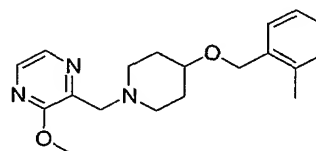
实施例 3



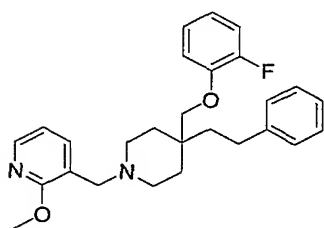
实施例 9



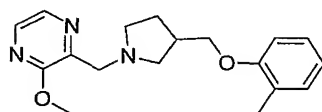
实施例 16



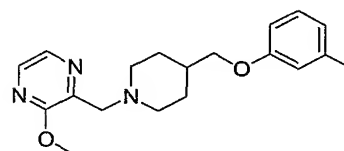
实施例 4



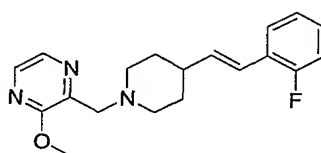
实施例 10



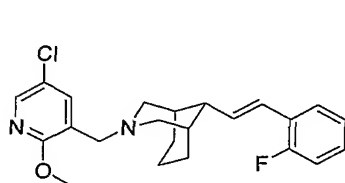
实施例 17



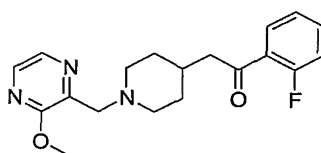
实施例 11



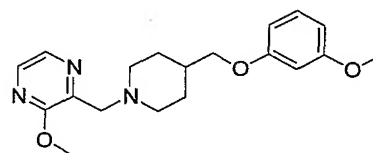
实施例 5



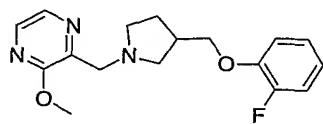
实施例 12



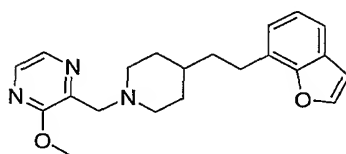
实施例 18



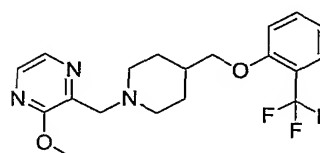
实施例 6



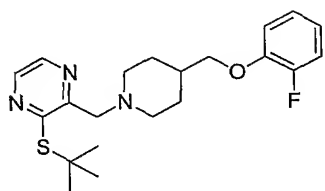
实施例 13



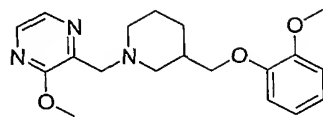
实施例 19



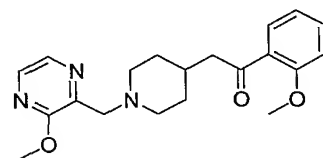
实施例 2 0



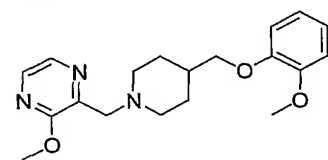
实施例 2 7



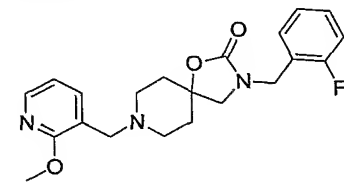
实施例 2 8



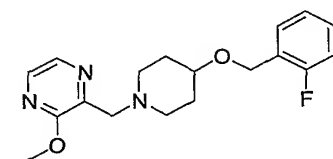
实施例 2 9



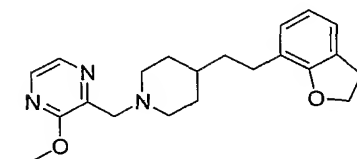
实施例 3 0



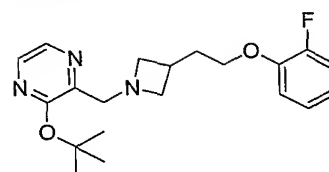
实施例 3 1



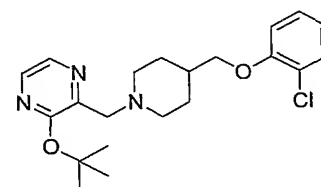
实施例 3 2



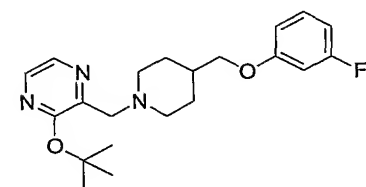
实施例 3 3



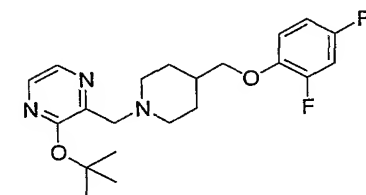
实施例 3 4



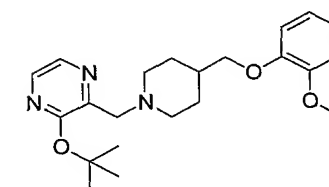
实施例 3 5



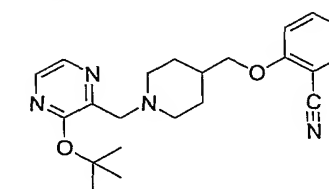
实施例 3 6



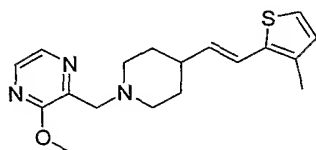
实施例 3 7



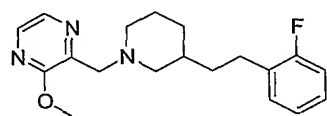
实施例 3 8



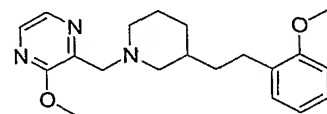
实施例 2 1



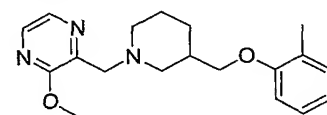
实施例 2 2



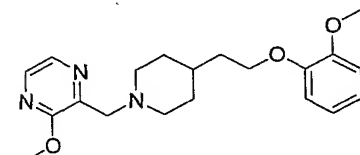
实施例 2 3



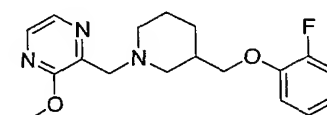
实施例 2 4



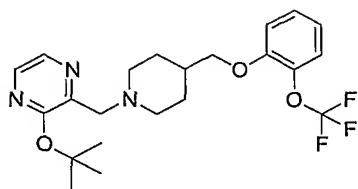
实施例 2 5



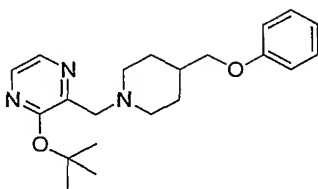
实施例 2 6



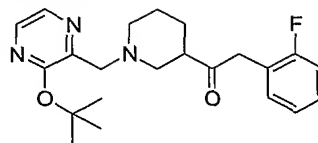
实施例 3 9



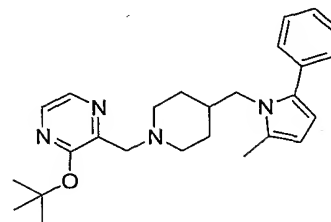
实施例 4 5



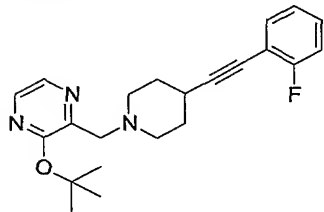
实施例 5 1



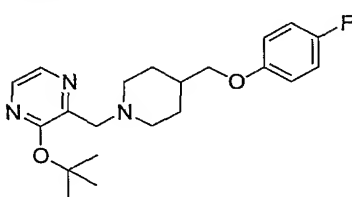
实施例 5 2



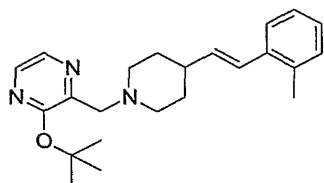
实施例 4 0



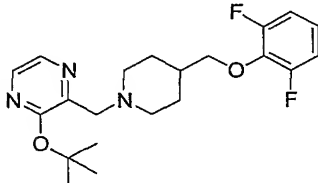
实施例 4 6



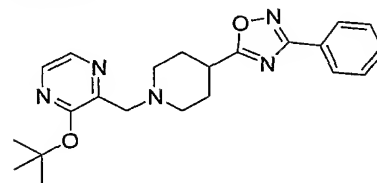
实施例 4 1



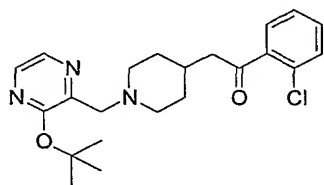
实施例 4 7



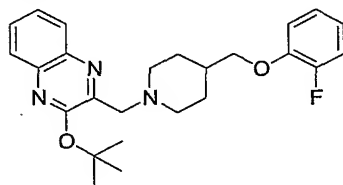
实施例 5 3



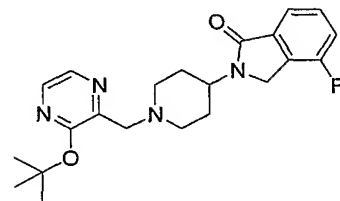
实施例 4 2



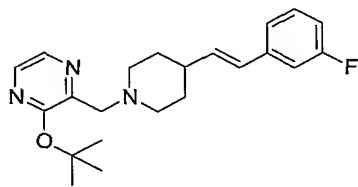
实施例 4 8



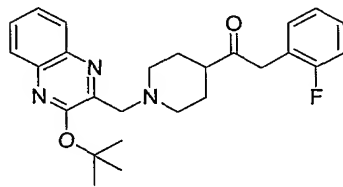
实施例 5 4



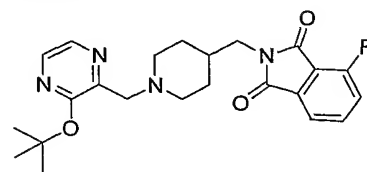
实施例 4 3



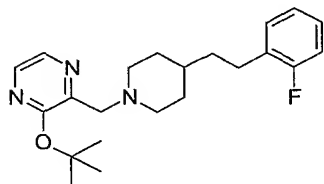
实施例 4 9



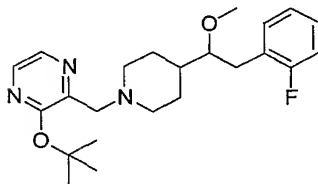
实施例 5 5



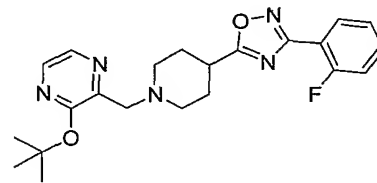
实施例 4 4



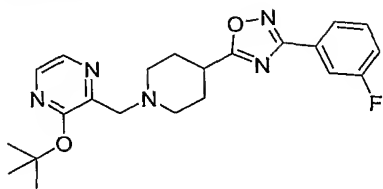
实施例 5 0



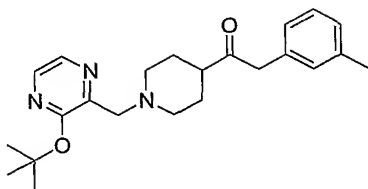
实施例 5 6



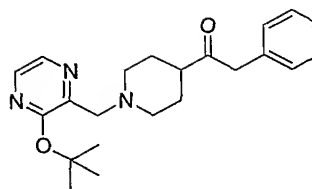
实施例 5 7



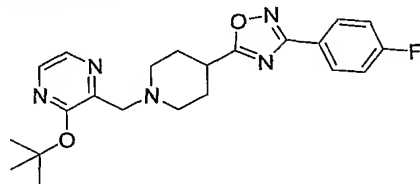
实施例 6 3



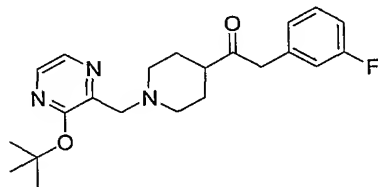
实施例 6 9



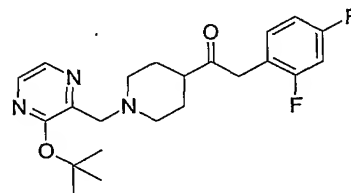
实施例 5 8



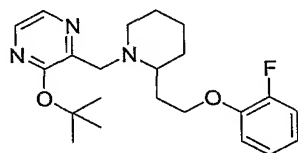
实施例 6 4



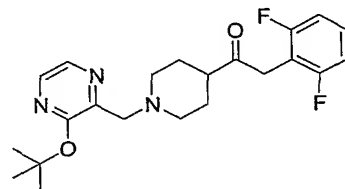
实施例 7 0



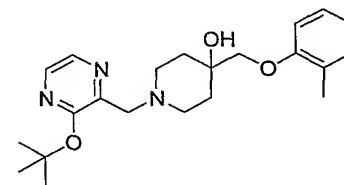
实施例 5 9



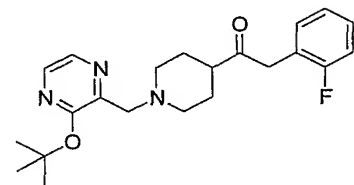
实施例 6 5



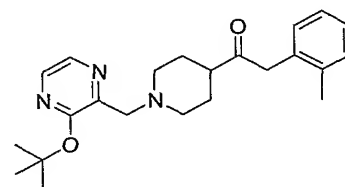
实施例 7 1



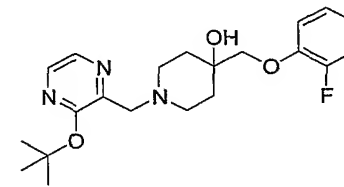
实施例 6 0



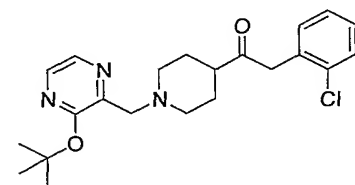
实施例 6 6



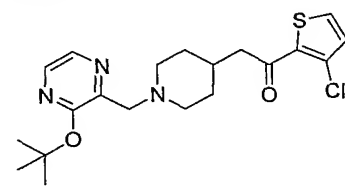
实施例 7 2



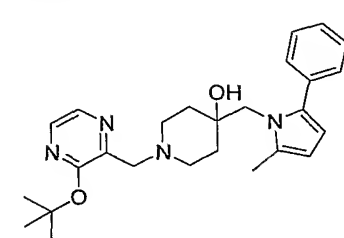
实施例 6 1



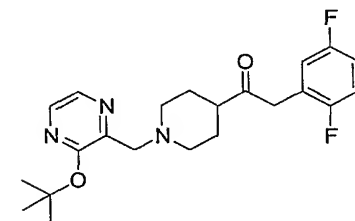
实施例 6 7



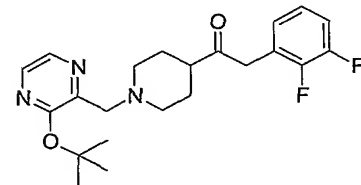
实施例 7 3



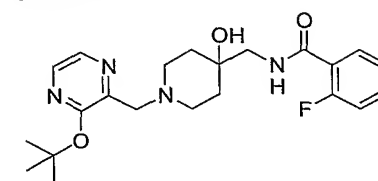
实施例 6 2



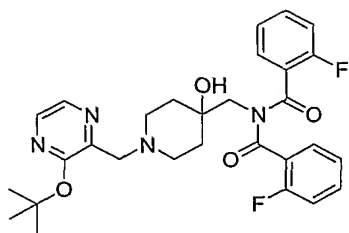
实施例 6 8



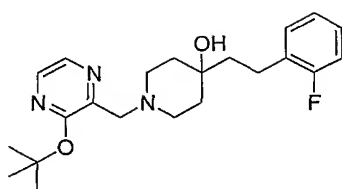
实施例 7 4



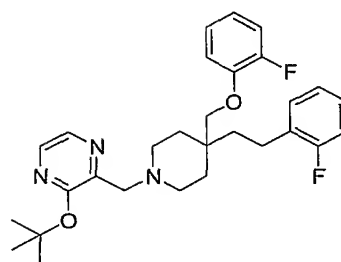
实施例 7 5



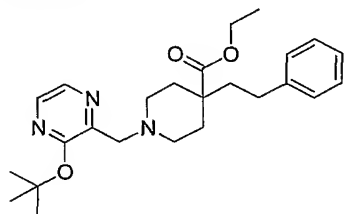
实施例 8 0



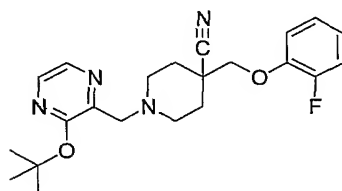
实施例 8 5



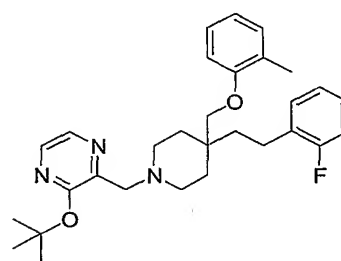
实施例 7 6



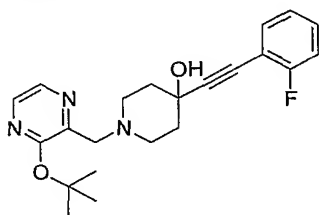
实施例 8 1



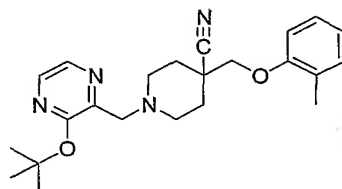
实施例 8 6



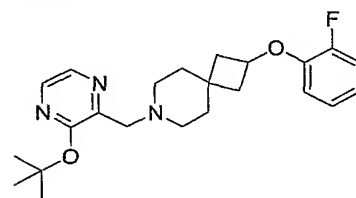
实施例 7 7



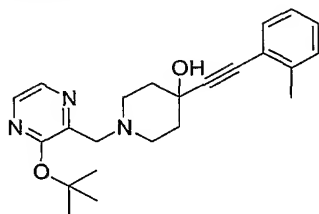
实施例 8 2



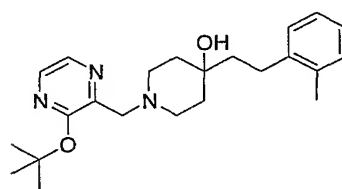
实施例 8 7



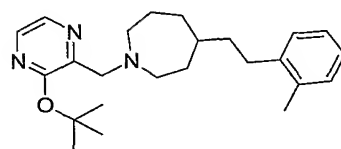
实施例 7 8



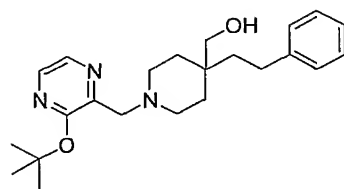
实施例 8 3



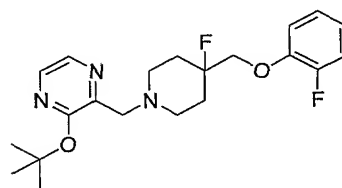
实施例 8 8



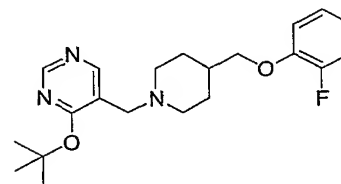
实施例 7 9



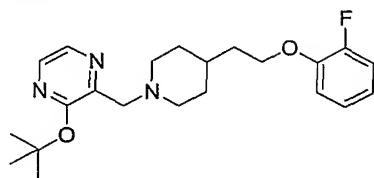
实施例 8 4



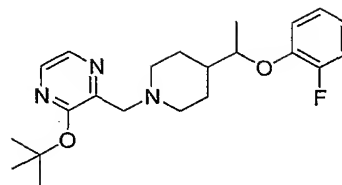
实施例 8 9



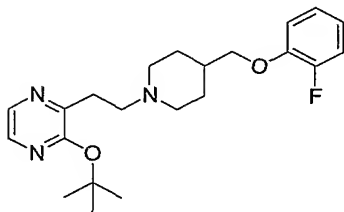
实施例 9 0



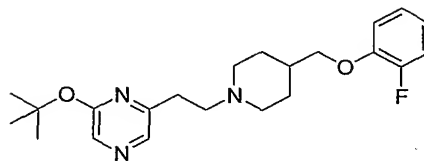
实施例 9 6



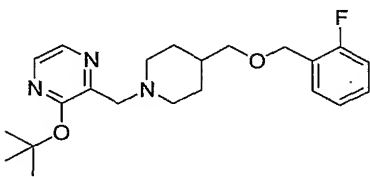
实施例 9 1



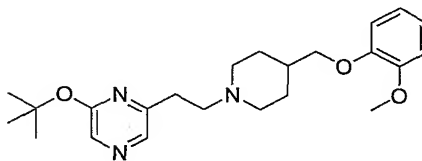
实施例 9 7



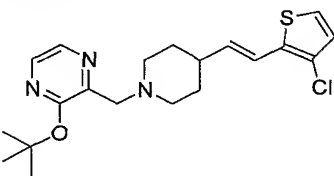
实施例 9 2



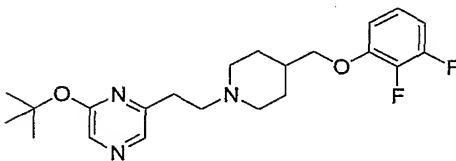
实施例 9 8



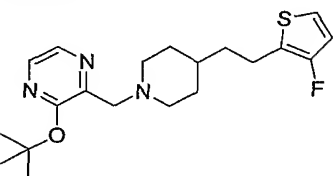
实施例 9 3



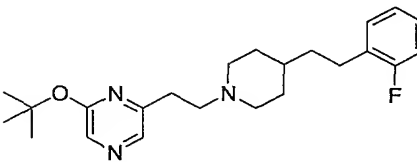
实施例 9 9



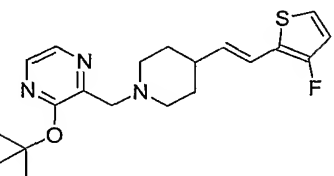
实施例 9 4



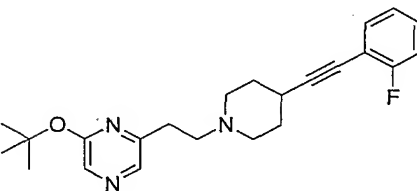
实施例 1 0 0



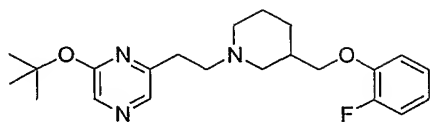
实施例 9 5



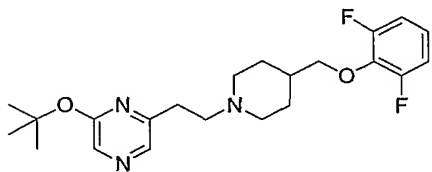
实施例 1 0 1



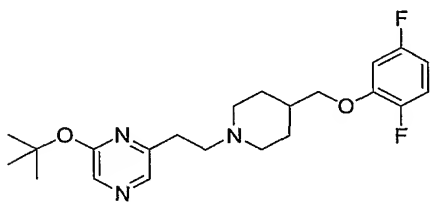
实施例 102



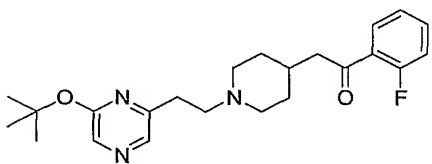
实施例 103



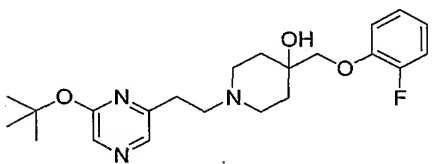
实施例 104



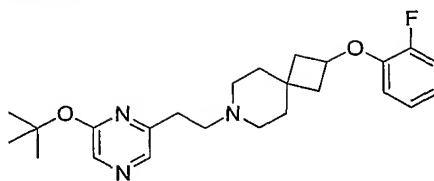
实施例 105



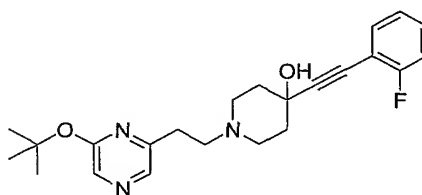
实施例 106



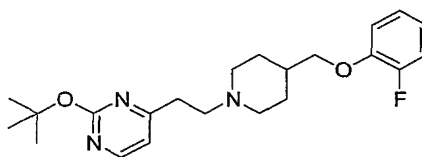
实施例 107



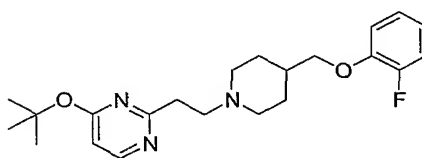
实施例 108



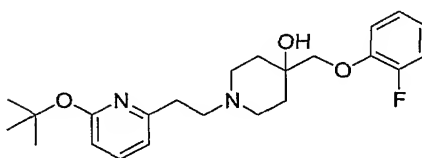
实施例 109



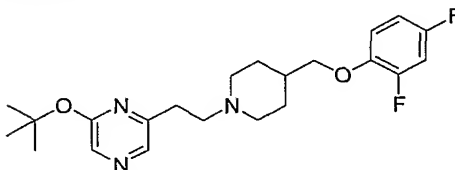
实施例 110



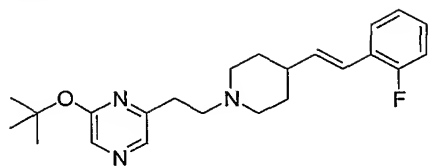
实施例 111



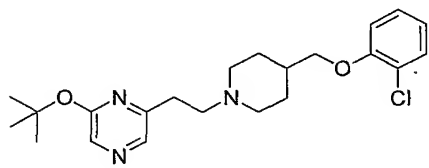
实施例 112



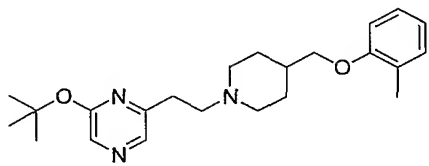
实施例 1 1 3



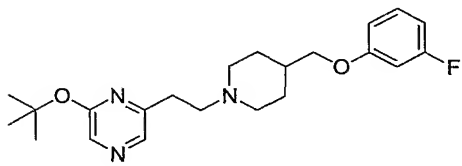
实施例 1 1 4



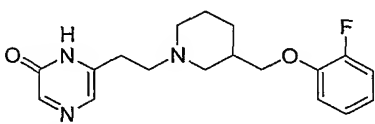
实施例 1 1 5



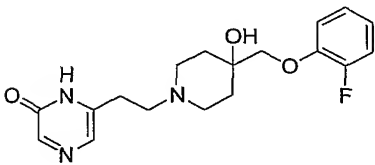
实施例 1 1 6



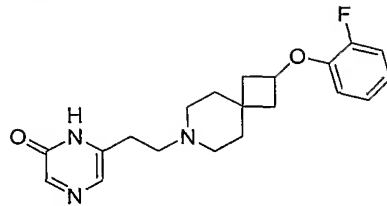
实施例 1 1 7



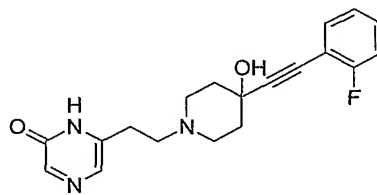
实施例 1 1 8



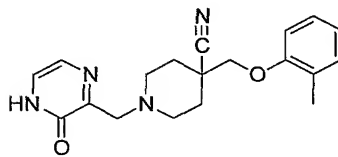
实施例 1 1 9



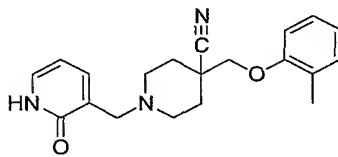
实施例 1 2 0



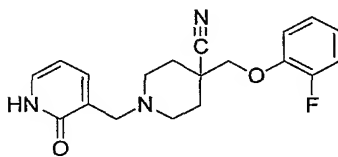
实施例 1 2 1



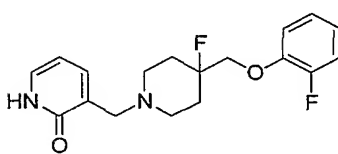
实施例 1 2 2



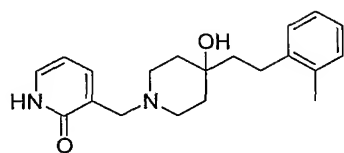
实施例 1 2 3



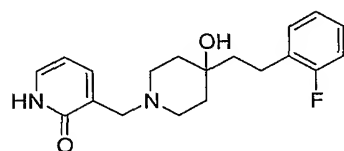
实施例 1 2 4



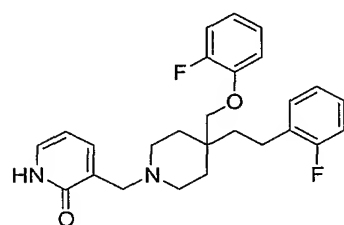
实施例 1 2 5



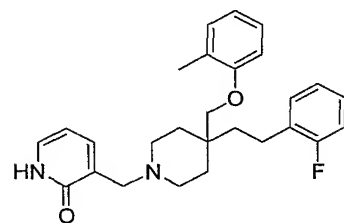
实施例 1 2 6



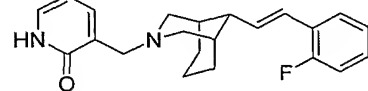
实施例 1 2 7



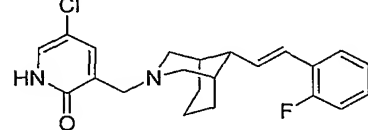
实施例 1 2 8



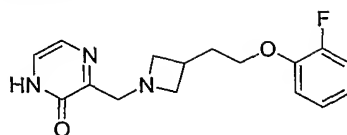
实施例 1 2 9



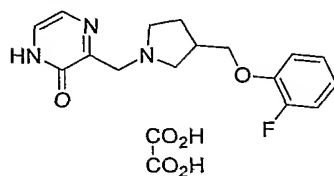
实施例 1 3 0



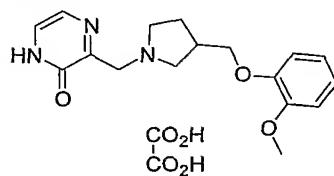
实施例 1 3 1



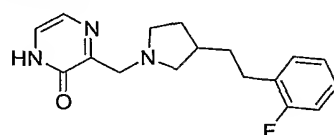
实施例 1 3 2



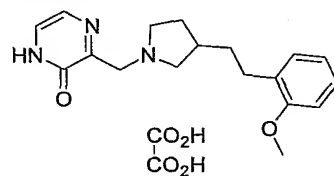
实施例 1 3 3



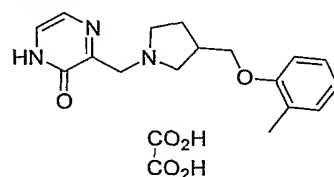
实施例 1 3 4



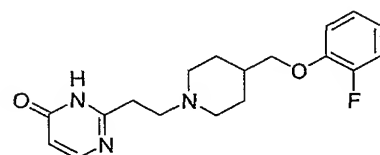
实施例 1 3 5



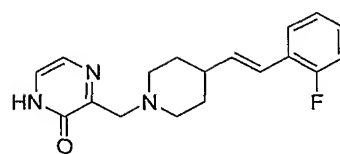
实施例 1 3 6



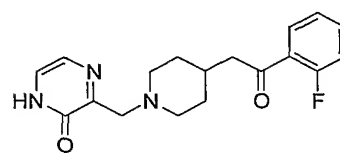
实施例 1 3 7



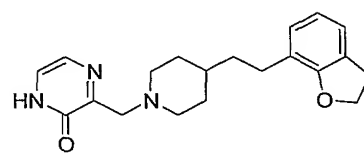
实施例 1 3 8



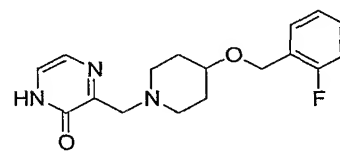
实施例 1 3 9



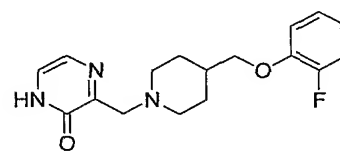
实施例 1 4 0



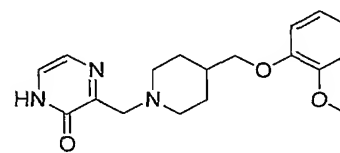
实施例 1 4 1



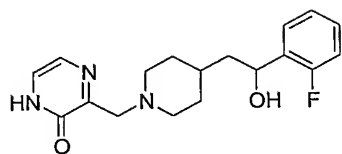
实施例 1 4 2



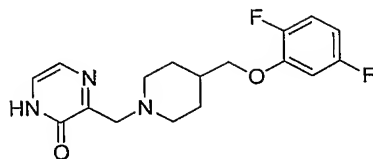
实施例 1 4 3



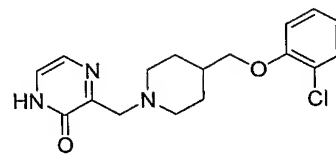
实施例 1 4 4



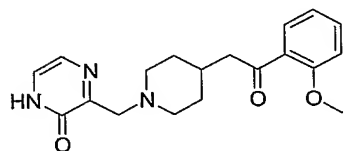
实施例 1 5 1



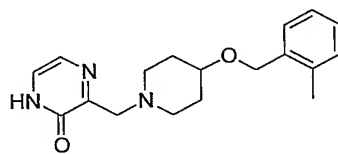
实施例 1 5 8



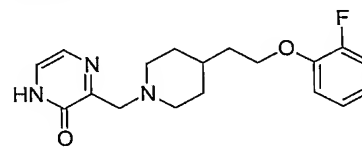
实施例 1 4 5



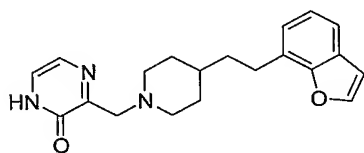
实施例 1 5 2



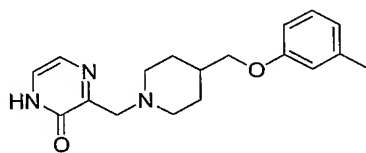
实施例 1 5 9



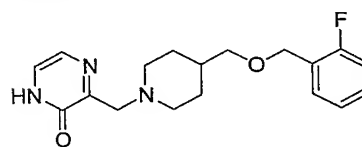
实施例 1 4 6



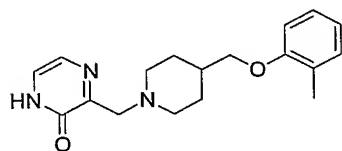
实施例 1 5 3



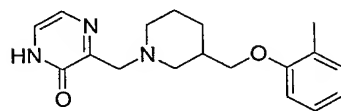
实施例 1 6 0



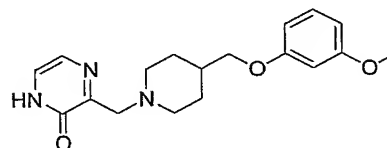
实施例 1 4 7



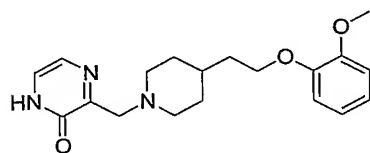
实施例 1 5 4



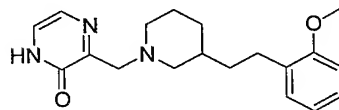
实施例 1 6 1



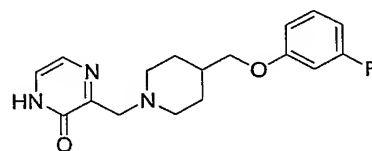
实施例 1 4 8



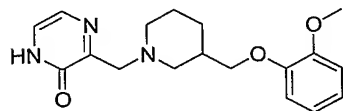
实施例 1 5 5



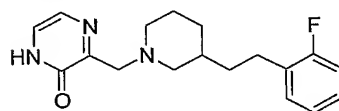
实施例 1 6 2



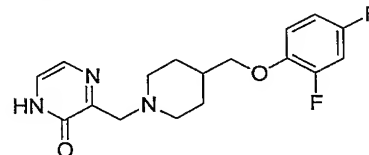
实施例 1 4 9



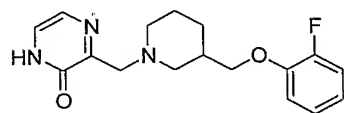
实施例 1 5 6



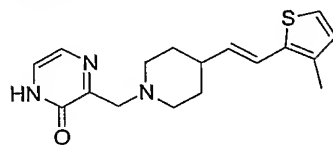
实施例 1 6 3



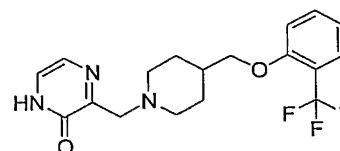
实施例 1 5 0



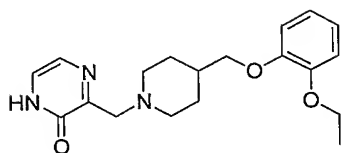
实施例 1 5 7



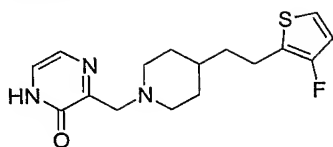
实施例 1 6 4



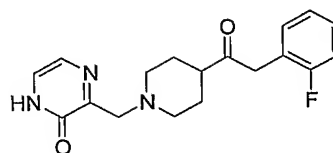
实施例 1 6 5



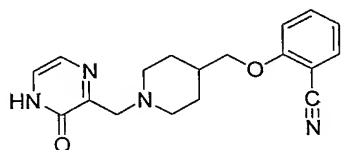
实施例 1 7 2



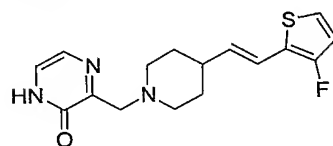
实施例 1 7 9



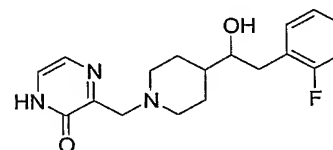
实施例 1 6 6



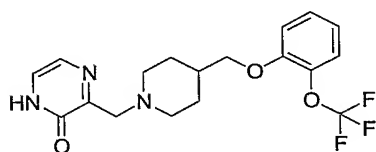
实施例 1 7 3



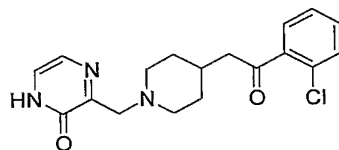
实施例 1 8 0



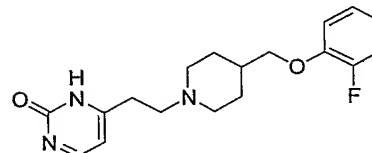
实施例 1 6 7



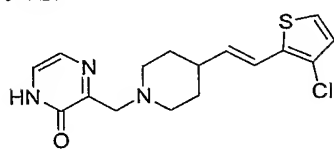
实施例 1 7 4



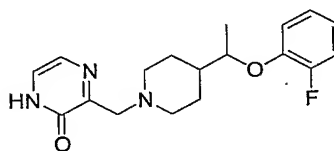
实施例 1 8 1



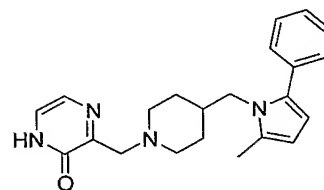
实施例 1 6 8



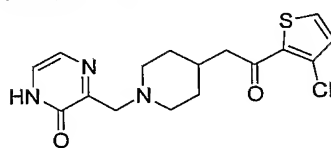
实施例 1 7 5



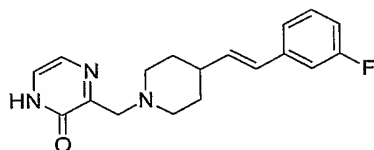
实施例 1 8 2



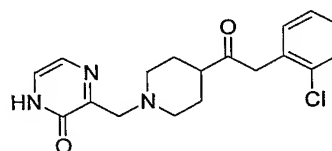
实施例 1 6 9



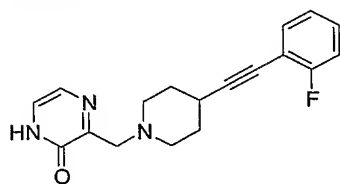
实施例 1 7 6



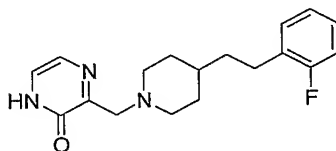
实施例 1 8 3



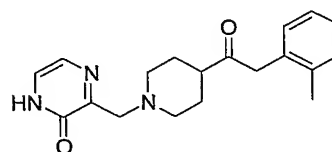
实施例 1 7 0



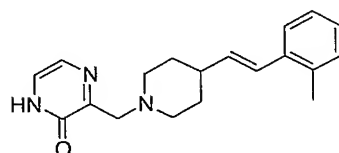
实施例 1 7 7



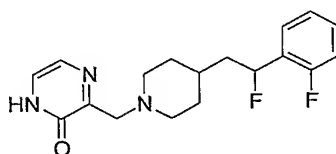
实施例 1 8 4



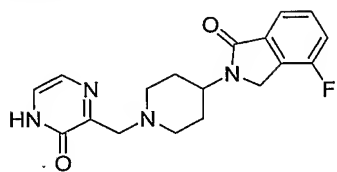
实施例 1 7 1



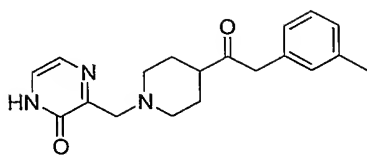
实施例 1 7 8



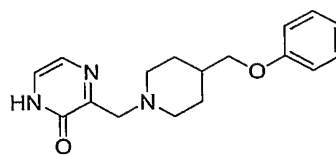
实施例 185



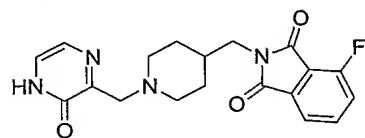
实施例 192



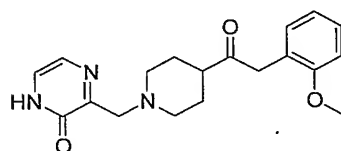
实施例 198



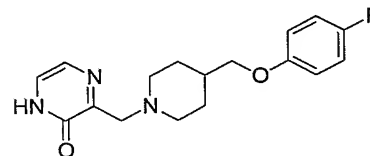
实施例 186



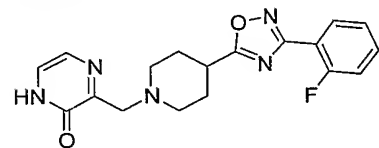
实施例 193



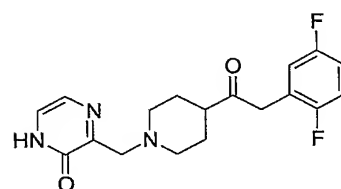
实施例 199



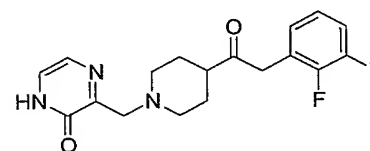
实施例 187



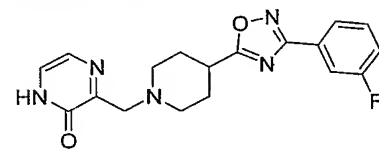
实施例 194



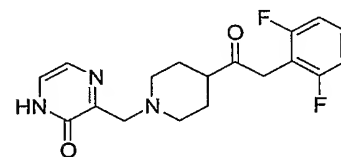
实施例 200



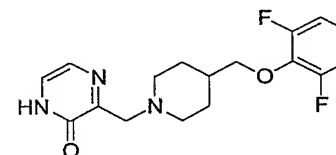
实施例 188



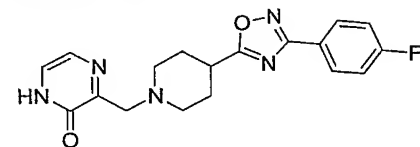
实施例 195



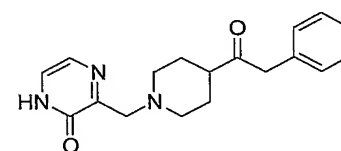
实施例 201



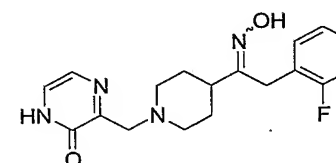
实施例 189



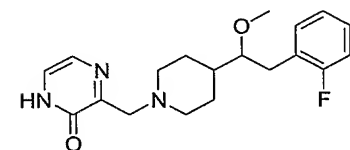
实施例 196



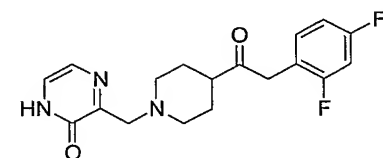
实施例 202



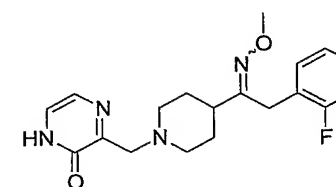
实施例 190



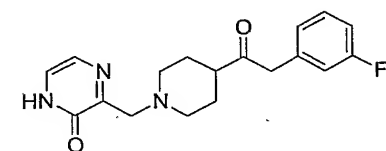
实施例 197



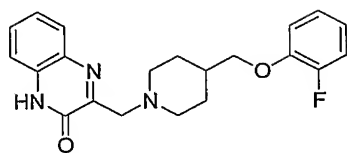
实施例 203



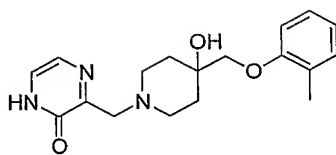
实施例 191



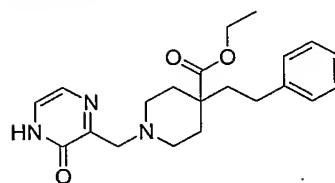
实施例 204



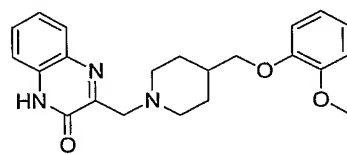
实施例 210



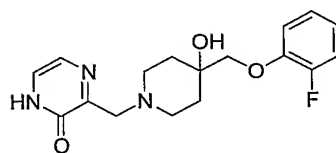
实施例 216



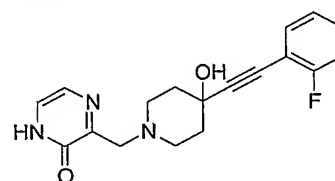
实施例 205



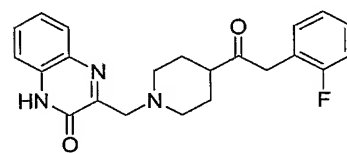
实施例 211



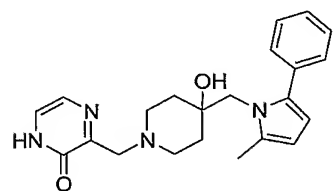
实施例 217



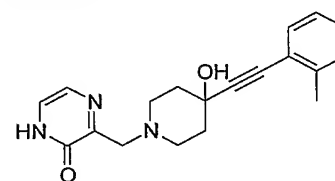
实施例 206



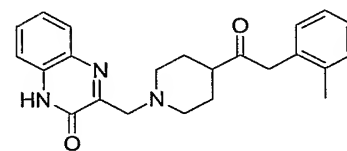
实施例 212



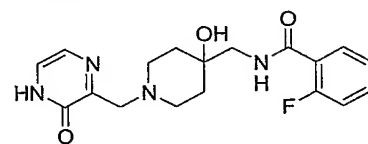
实施例 218



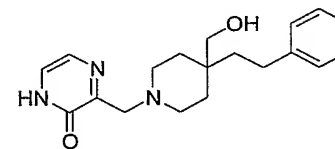
实施例 207



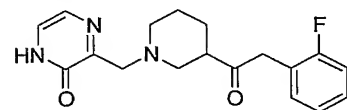
实施例 213



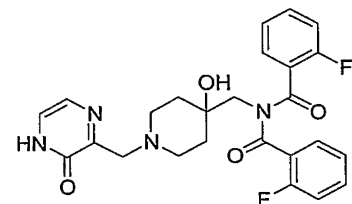
实施例 219



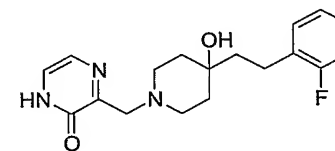
实施例 208



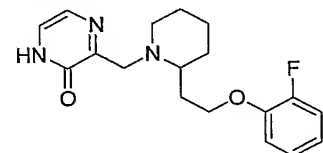
实施例 214



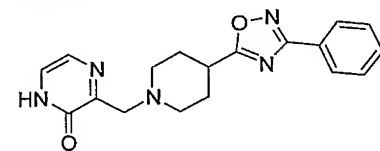
实施例 220



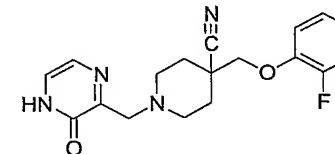
实施例 209



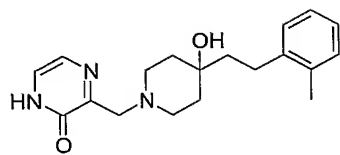
实施例 215



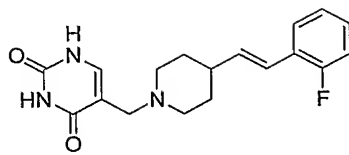
实施例 221



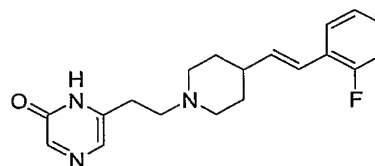
实施例 2 2 2



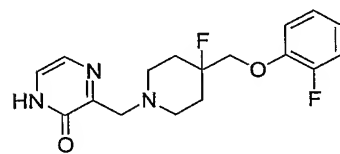
实施例 2 2 8



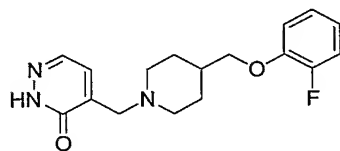
实施例 2 3 4



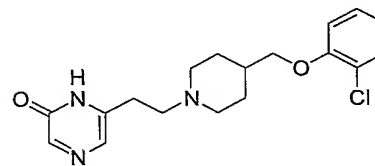
实施例 2 2 3



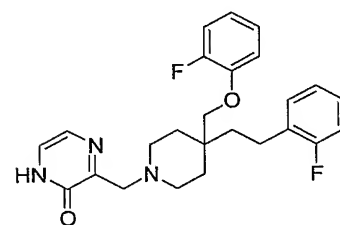
实施例 2 2 9



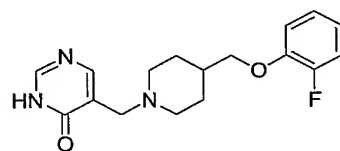
实施例 2 3 5



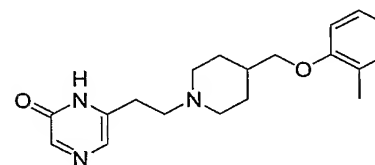
实施例 2 2 4



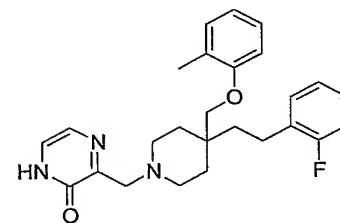
实施例 2 3 0



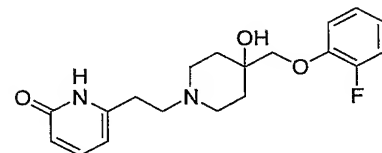
实施例 2 3 6



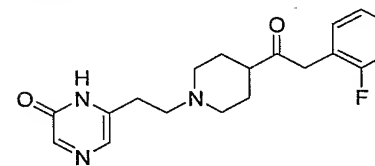
实施例 2 2 5



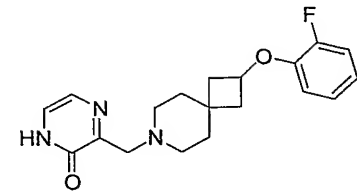
实施例 2 3 1



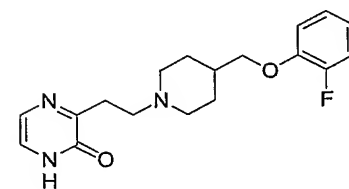
实施例 2 3 7



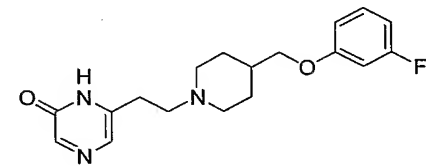
实施例 2 2 6



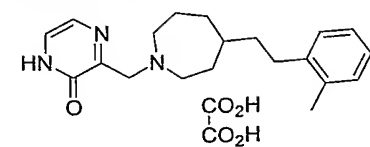
实施例 2 3 2



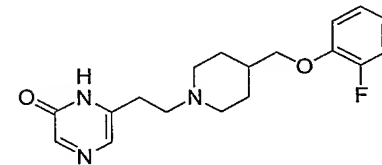
实施例 2 3 8



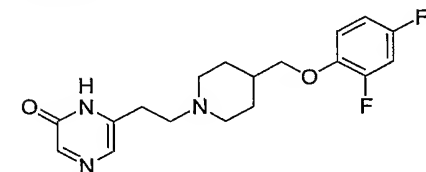
实施例 2 2 7



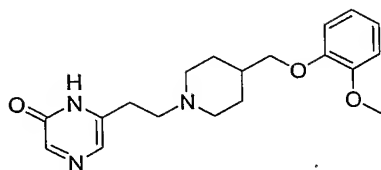
实施例 2 3 3



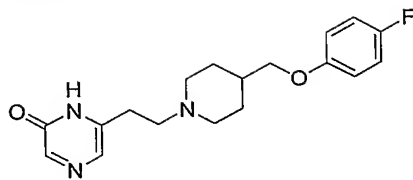
实施例 2 3 9



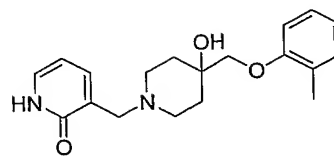
实施例 2 4 0



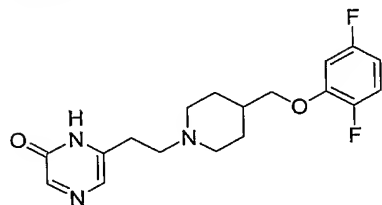
实施例 2 4 6



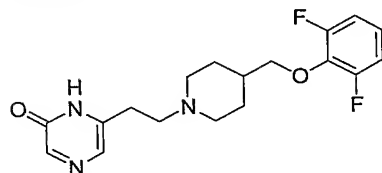
实施例 2 5 2



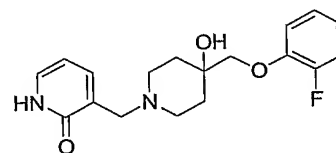
实施例 2 4 1



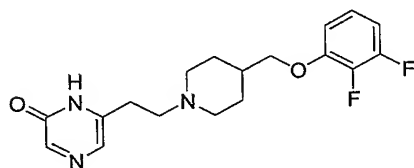
实施例 2 4 7



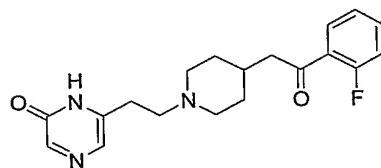
实施例 2 5 3



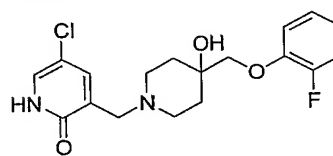
实施例 2 4 2



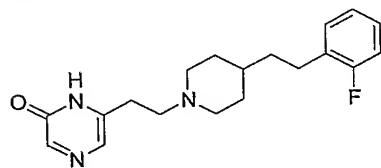
实施例 2 4 8



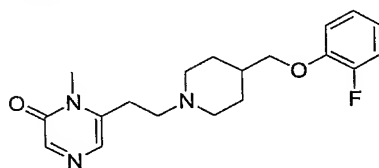
实施例 2 5 4



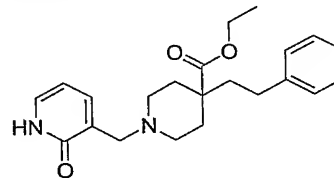
实施例 2 4 3



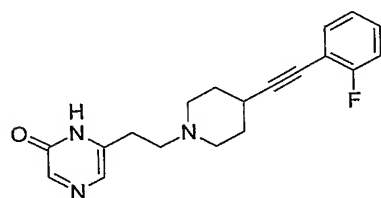
实施例 2 4 9



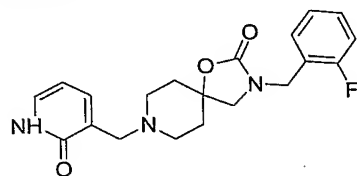
实施例 2 5 5



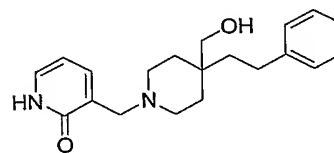
实施例 2 4 4



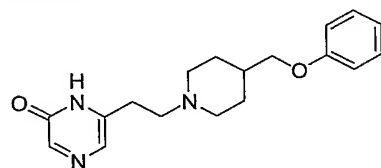
实施例 2 5 0



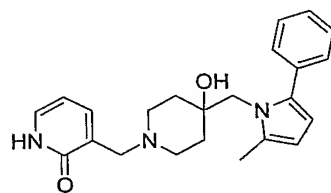
实施例 2 5 6



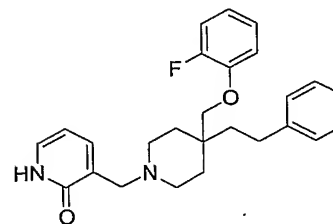
实施例 2 4 5



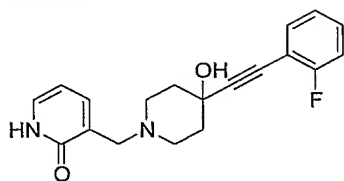
实施例 2 5 1



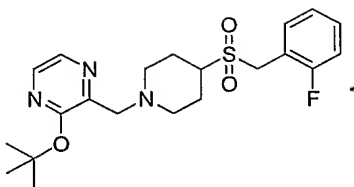
实施例 2 5 7



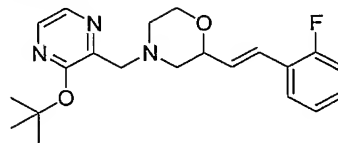
实施例 258



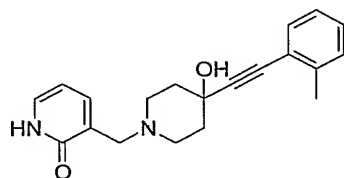
实施例 264



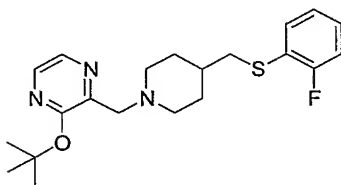
实施例 270



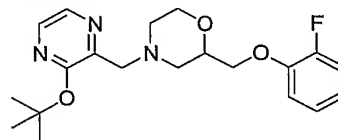
实施例 259



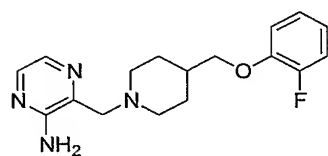
实施例 265



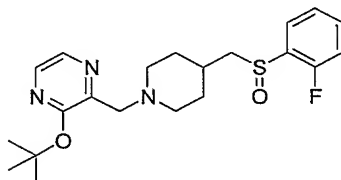
实施例 271



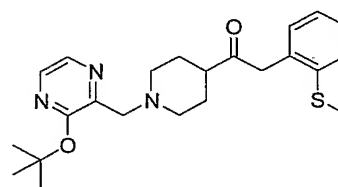
实施例 260



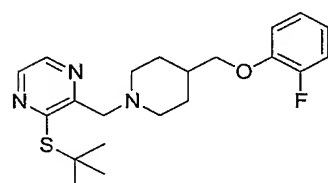
实施例 266



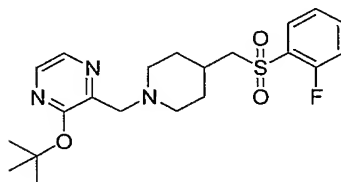
实施例 272



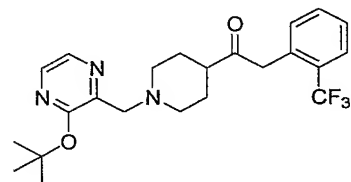
实施例 261



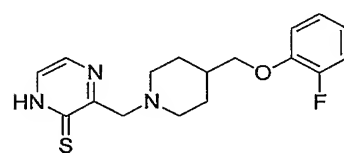
实施例 267



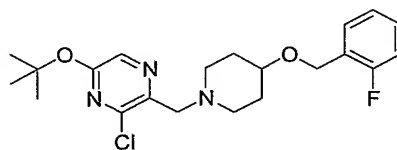
实施例 273



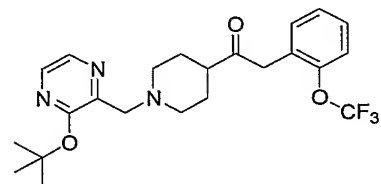
实施例 262



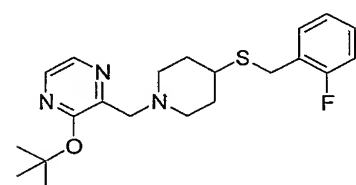
实施例 268



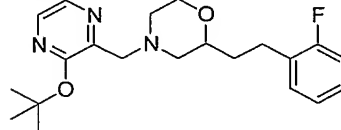
实施例 274



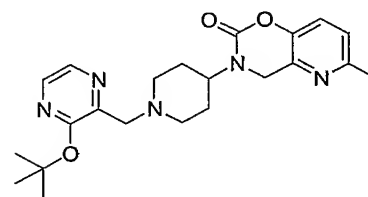
实施例 263



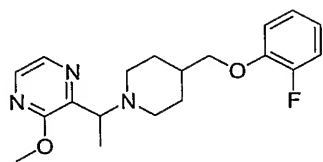
实施例 269



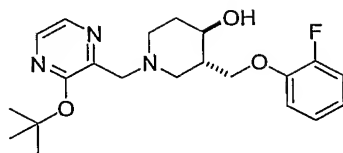
实施例 275



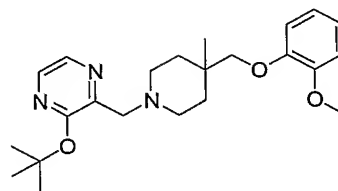
实施例 276



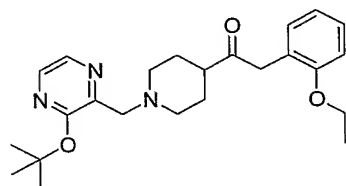
实施例 282



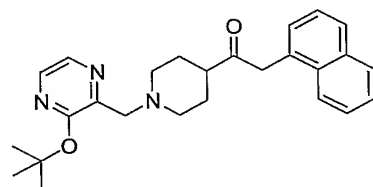
实施例 288



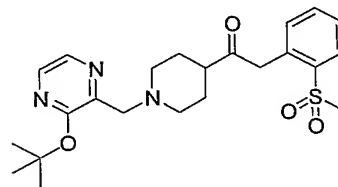
实施例 277



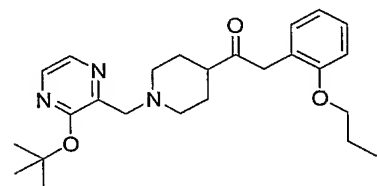
实施例 283



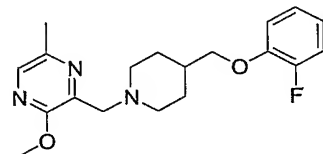
实施例 289



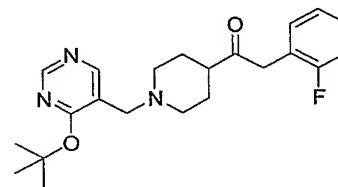
实施例 278



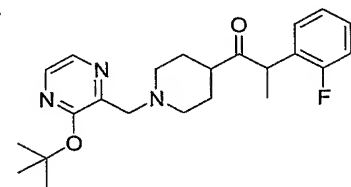
实施例 284



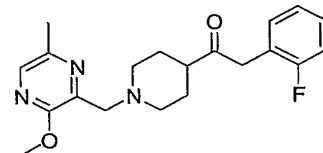
实施例 290



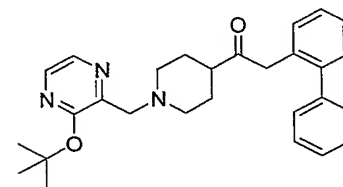
实施例 279



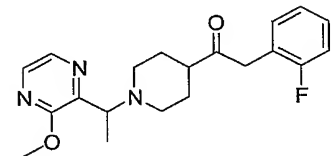
实施例 285



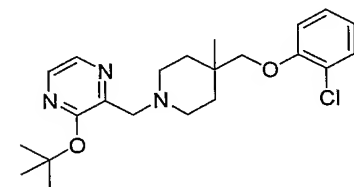
实施例 291



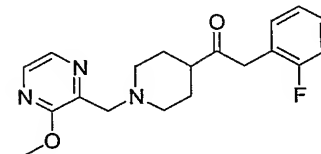
实施例 280



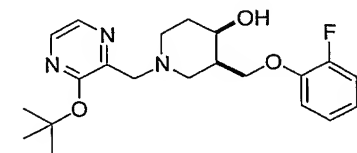
实施例 286



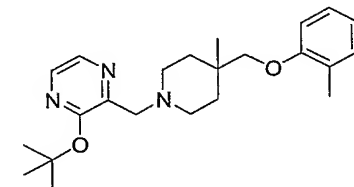
实施例 292



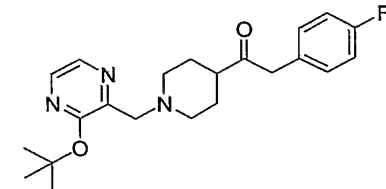
实施例 281



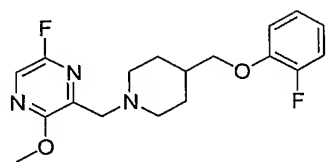
实施例 287



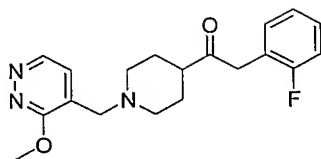
实施例 293



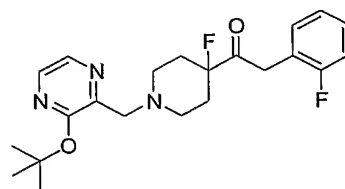
实施例 294



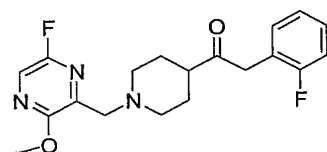
实施例 300



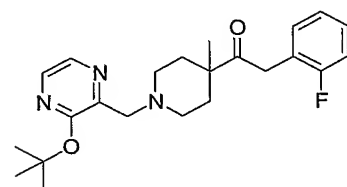
实施例 306



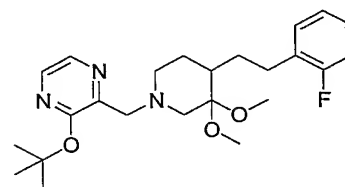
实施例 295



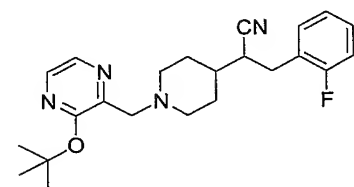
实施例 301



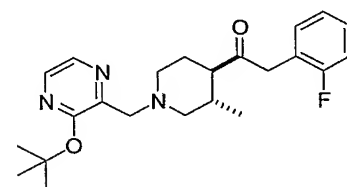
实施例 307



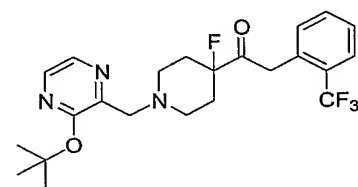
实施例 296



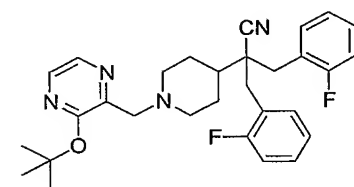
实施例 302



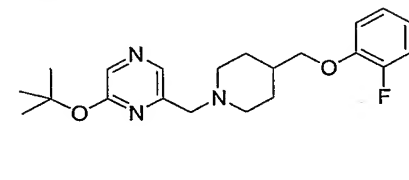
实施例 308



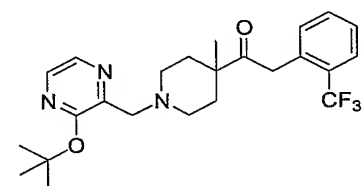
实施例 297



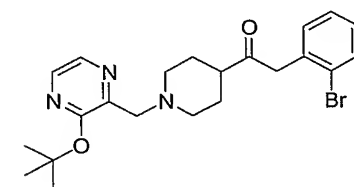
实施例 303



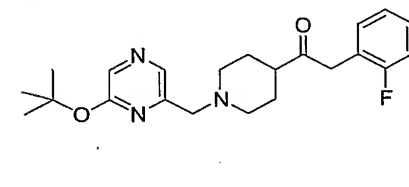
实施例 309



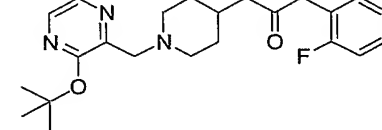
实施例 298



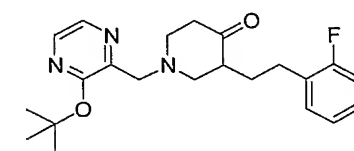
实施例 304



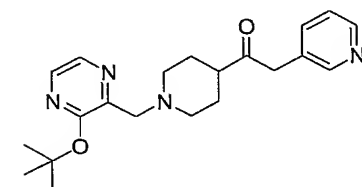
实施例 310



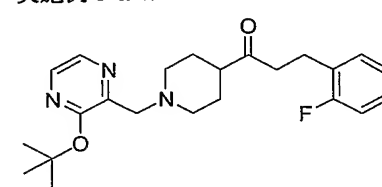
实施例 299



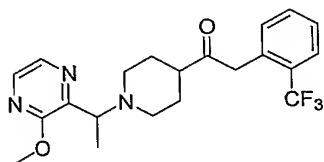
实施例 305



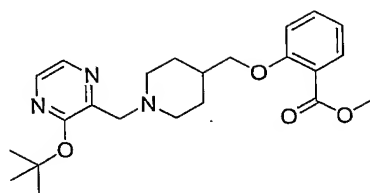
实施例 311



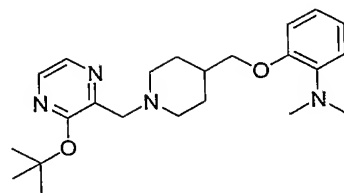
实施例 3 1 2



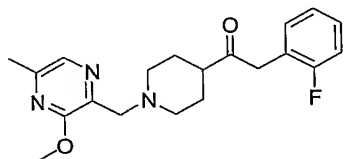
实施例 3 1 8



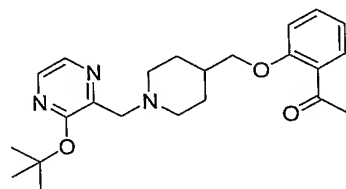
实施例 3 2 4



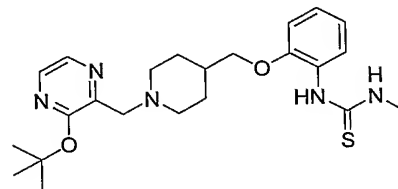
实施例 3 1 3



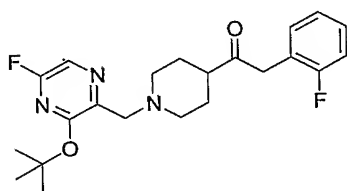
实施例 3 1 9



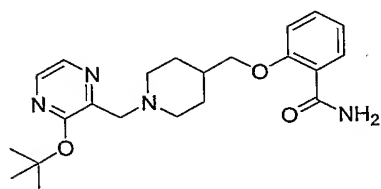
实施例 3 2 5



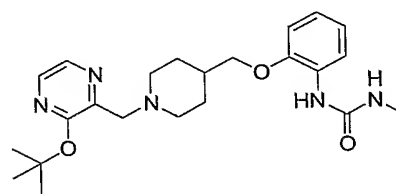
实施例 3 1 4



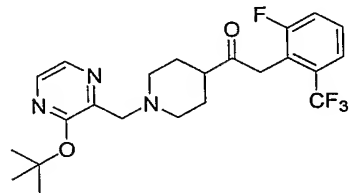
实施例 3 2 0



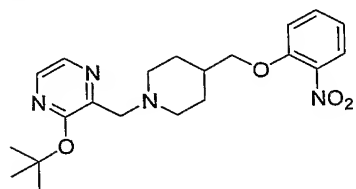
实施例 3 2 6



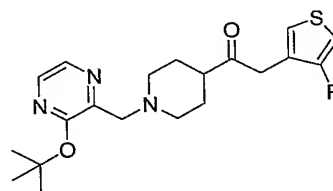
实施例 3 1 5



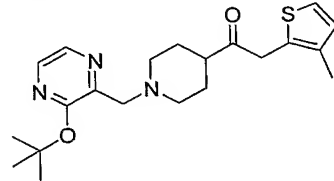
实施例 3 2 1



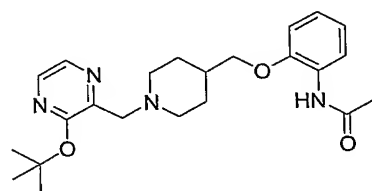
实施例 3 2 7



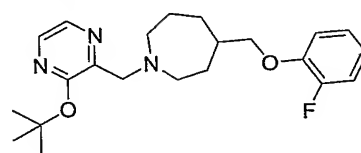
实施例 3 1 6



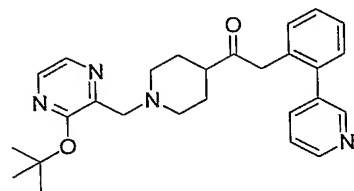
实施例 3 2 2



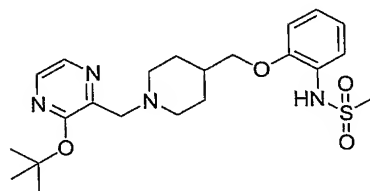
实施例 3 2 8



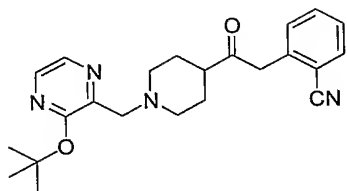
实施例 3 1 7



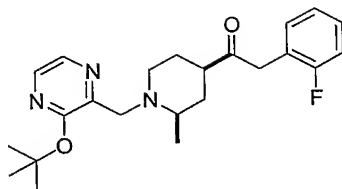
实施例 3 2 3



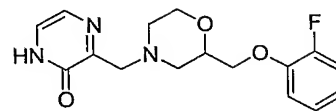
实施例 3 2 9



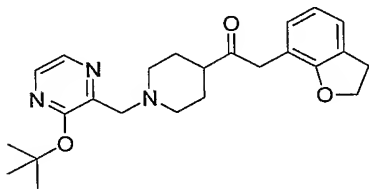
实施例 3 3 5



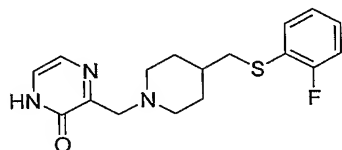
实施例 3 4 2



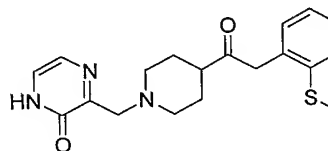
实施例 3 3 0



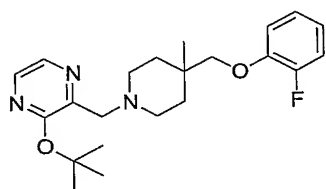
实施例 3 3 6



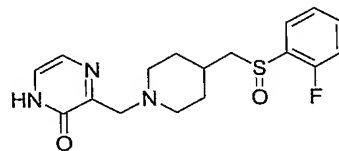
实施例 3 4 3



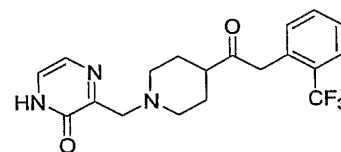
实施例 3 3 1



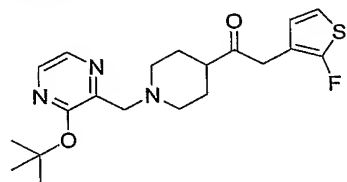
实施例 3 3 7



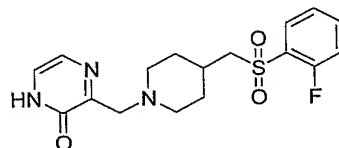
实施例 3 4 4



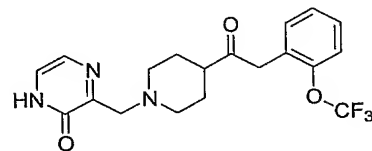
实施例 3 3 2



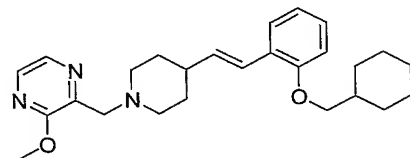
实施例 3 3 8



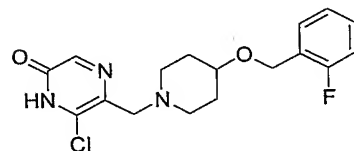
实施例 3 4 5



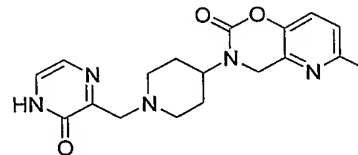
实施例 3 3 3



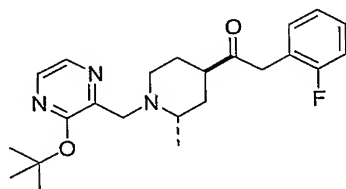
实施例 3 3 9



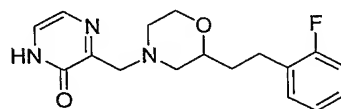
实施例 3 4 6



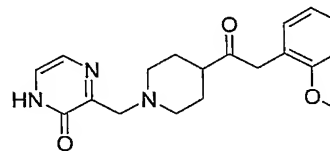
实施例 3 3 4



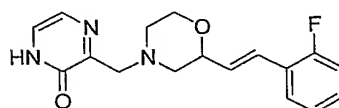
实施例 3 4 0



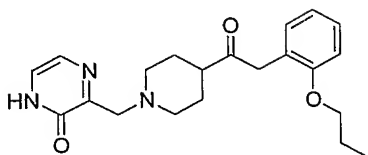
实施例 3 4 7



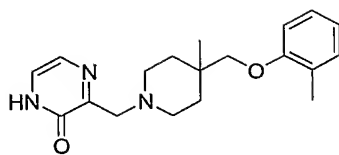
实施例 3 4 1



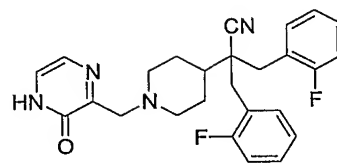
实施例 3 4 8



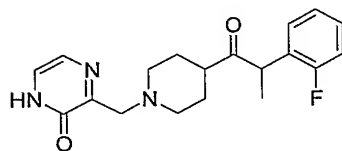
实施例 3 5 5



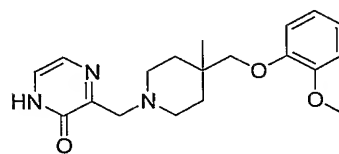
实施例 3 6 1



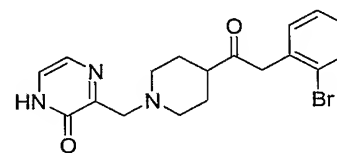
实施例 3 4 9



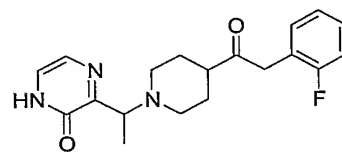
实施例 3 5 6



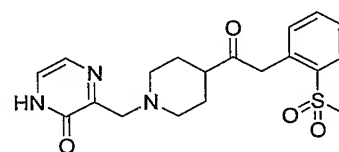
实施例 3 6 2



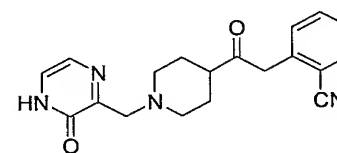
实施例 3 5 0



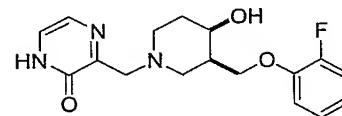
实施例 3 5 7



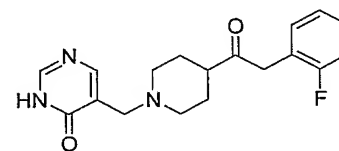
实施例 3 6 3



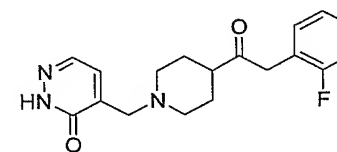
实施例 3 5 1



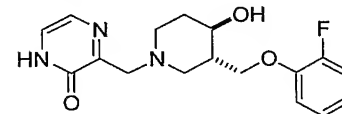
实施例 3 5 8



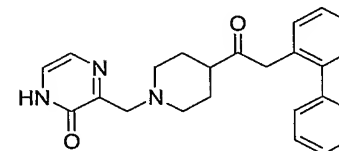
实施例 3 6 4



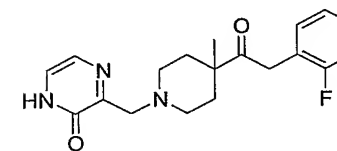
实施例 3 5 2



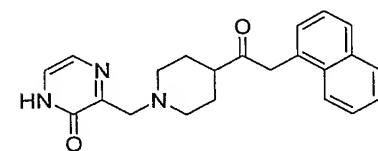
实施例 3 5 9



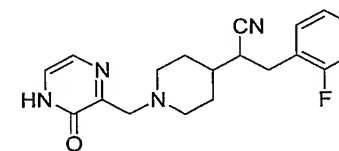
实施例 3 6 5



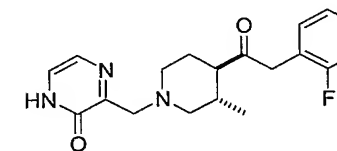
实施例 3 5 3



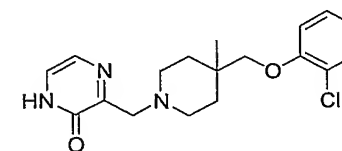
实施例 3 6 0



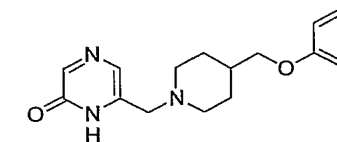
实施例 3 6 6



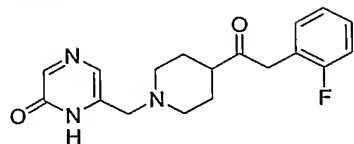
实施例 3 5 4



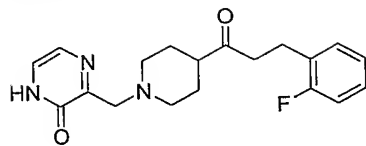
实施例 3 6 7



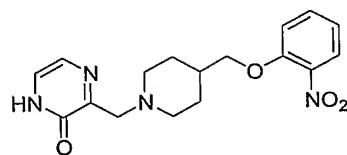
实施例 3 6 8



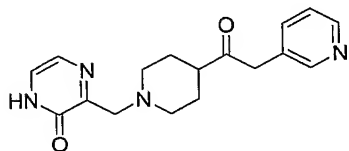
实施例 3 7 5



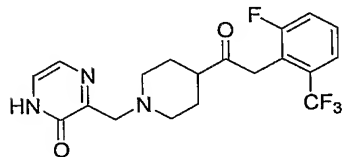
实施例 3 8 2



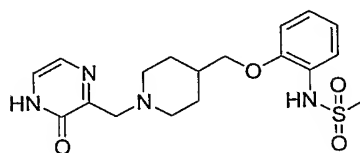
实施例 3 6 9



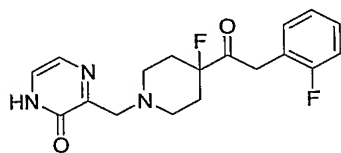
实施例 3 7 6



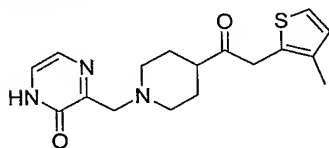
实施例 3 8 3



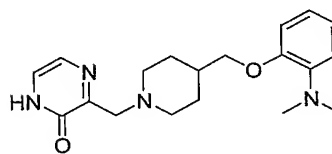
实施例 3 7 0



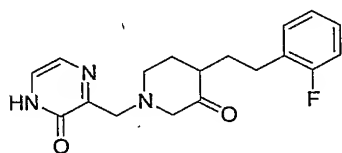
实施例 3 7 7



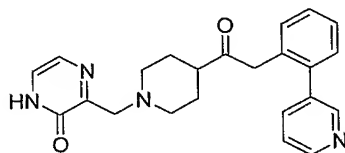
实施例 3 8 4



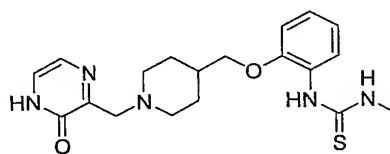
实施例 3 7 1



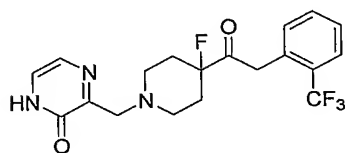
实施例 3 7 8



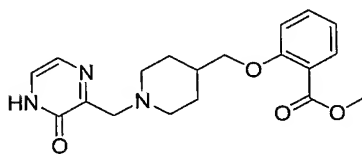
实施例 3 8 5



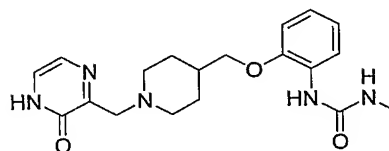
实施例 3 7 2



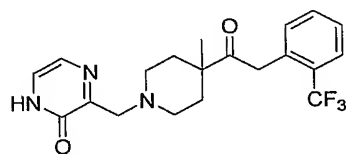
实施例 3 7 9



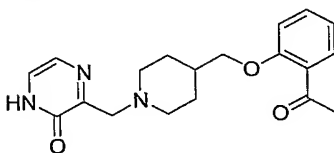
实施例 3 8 6



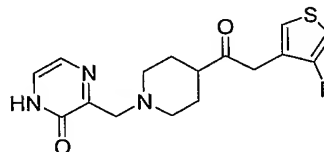
实施例 3 7 3



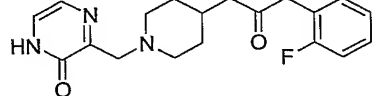
实施例 3 8 0



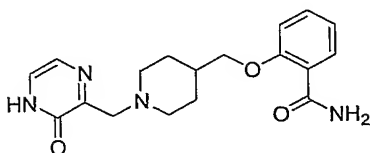
实施例 3 8 7



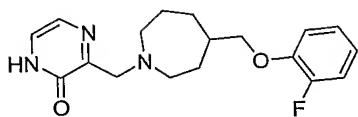
实施例 3 7 4



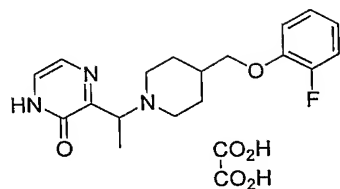
实施例 3 8 1



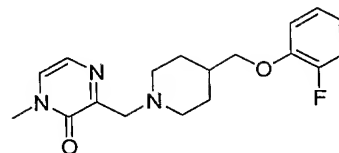
实施例 388



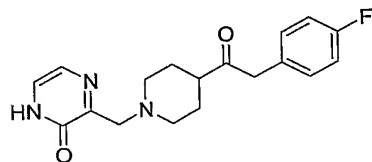
实施例 395



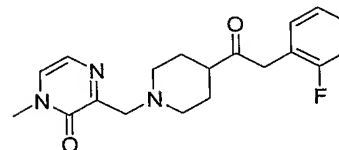
实施例 402



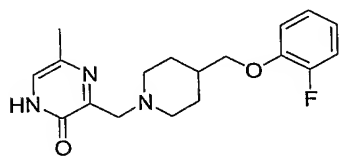
实施例 389



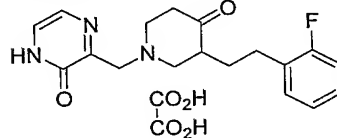
实施例 403



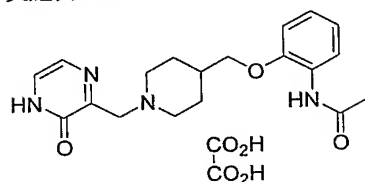
实施例 390



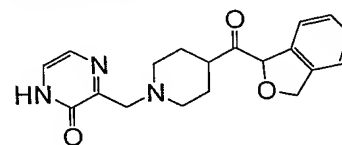
实施例 396



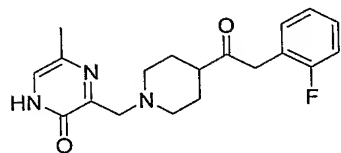
实施例 397



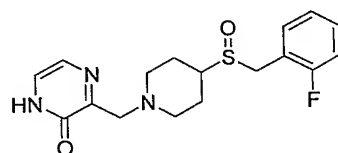
实施例 404



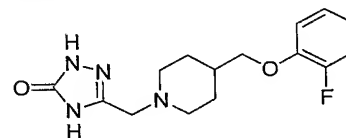
实施例 391



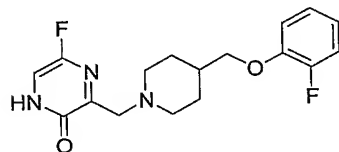
实施例 398



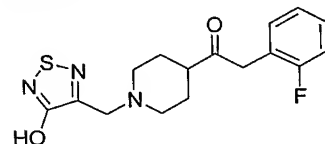
实施例 405



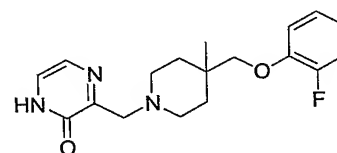
实施例 392



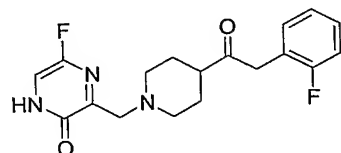
实施例 399



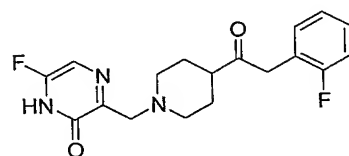
实施例 406



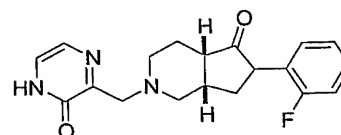
实施例 393



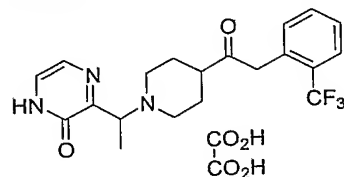
实施例 400



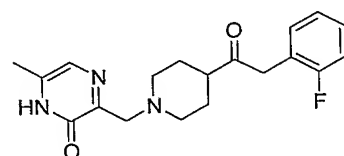
实施例 407



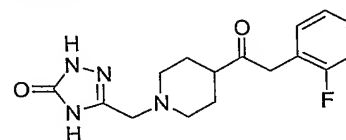
实施例 394



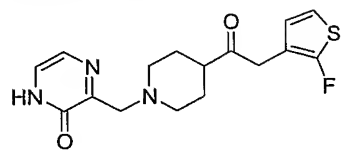
实施例 401



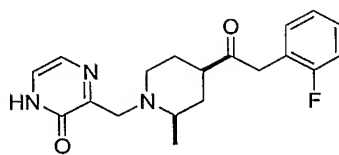
实施例 408



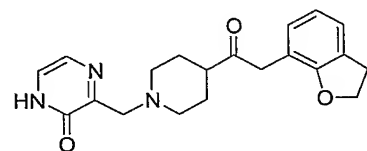
实施例 4 0 9



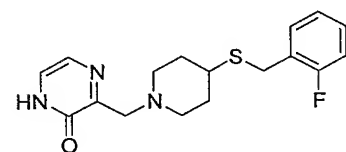
实施例 4 1 5



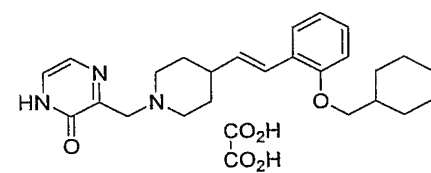
实施例 4 1 0



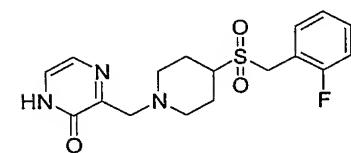
实施例 4 1 1



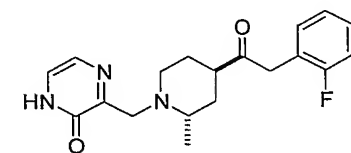
实施例 4 1 2



实施例 4 1 3



实施例 4 1 4



[試験例]

試験例 1

<自発神経発火 (Ectopic firing) の抑制>

(1) 自発神経発火に対する抑制作用を論文 [Burchiel, KJ., Exp. Neurol., 102, 249-253 (1988)]を参考に以下の方法で評価した。

(2) 自発発火を観察するラットは1週間以上前に左伏在神経を膝関節部付近で切断し、切断した神経が再接着しないように3 mm程度を切り取った。ウレタン (1 g/kg 体重) 麻酔下に左伏在神経を露出させ、切断部より1 cm程度近位部を周辺組織から剥離した。また、化合物投与のため右頸静脈にカテーテルをあらかじめ挿入した。

(3) 剥離した神経を白金フック電極にのせ、神経が乾かないように流動パラフィンをかけた。電極を微小電極アンプに接続し、オシロスコープからA/Dコンバータを介し、コンピュータ上で電位変化を記録した。記録された神経発火は解析ソフト (AcqKnowledge) を使って10秒間あたりの発火数で評価した。

<試験結果>

表1は、試験例1における各実施例の化合物の自発神経発火に対する抑制作用を示したものである。ID₅₀が1 mg/kg体重よりも大きく3 mg/kg体重以下の場合を+、ID₅₀が0.5 mg/kg体重よりも大きく1 mg/kg体重以下の場合を++、ID₅₀が0.5 mg/kg体重以下の場合を+++で表記した。表1に示した結果から明らかなように、本発明にかかる化合物は自発神経発火に対して優れた抑制作用を示した。

表 1

実施例	自発神経発火 抑制作用	実施例	自発神経発火 抑制作用	実施例	自発神経発火 抑制作用
122	+++	168	++	225	++
124	+++	169	++	230	+++
127	++	170	+++	232	+++
128	++	171	+++	233	+++
129	++	172	++	234	++
132	++	174	+++	235	+++
134	++	176	++	236	+++
135	+++	177	+++	237	++
136	++	178	+++	239	++
137	++	179	+++	241	++
139	++	181	+++	243	+++
140	+++	183	+++	246	++
141	+++	184	+++	251	++
142	+++	187	++	252	++
143	+++	188	++	253	+++
145	++	192	++	254	++
146	+++	193	+++	256	++
147	+++	195	++	257	+++
151	++	198	+++	258	+++
152	++	200	++	259	+++
153	++	201	++	343	+++
154	++	204	++	344	+++
156	++	205	++	347	+++
157	+++	208	++	350	+++
158	+++	210	++	365	+++
160	++	212	++	373	+++
162	++	214	++	376	+++
163	+++	222	++	394	+++
164	+++	223	++	415	+++
167	+++	224	++	Mexiletine	+

試験例 2

<ラット培養海馬を用いたナトリウムチャネルに対する評価>

(1) 本実験はラット胎児 (E17~E19) 培養海馬を用いて行った。海馬は自発発火が起こるまで 3~4 週間培養した。

5 (2) 海馬の培養上清にナトリウム感受性色素である SBF I-AM [CAS No. 129423-53-6] (シグマ社) を加え、37°C で数時間取り込ませた。

10 (3) SBF I の蛍光強度を指標として、4-アミノピリジン存在下、海馬細胞内のナトリウムイオン濃度を測定した。測定は浜松ホトニクス社の FDSS2000 を用い、室温で行った。被検物質添加による細胞内ナトリウム濃度の変化を検出するため、被検物質添加直前と、添加 5 分後の蛍光強度を測定した (励起波長 340 nm および 380 nm、蛍光波長 500 nm)。

15 (4) 被検物質のナトリウムチャネルに対する阻害活性値は、被検物質添加前後の蛍光強度変化から (励起波長 340 nm の蛍光強度 / 励起波長 380 nm の蛍光強度) 算出した。陽性対象である 1 μ M テトロドトキシン (TTX) による蛍光強度変化を 100%、陰性対象である溶液のみの蛍光強度変化を 0% とし、被検物質による蛍光強度変化の相対値をナトリウムチャネル阻害活性値 (IC_{50} (μ M)) として算出した。

<試験結果>

20 表 2 および表 3 は試験例 2 における各実施例の化合物のナトリウムチャネル阻害作用 (IC_{50} (μ M)) を示したものである。表 2 および表 3 に示した結果から明らかなように、本発明にかかる化合物は優れたナトリウムチャネル阻害作用を示した。

表 2

実施例	I C ₅₀ (μ M)	実施例	I C ₅₀ (μ M)	実施例	I C ₅₀ (μ M)	実施例	I C ₅₀ (μ M)
117	4.4	168	2.1	210	6.0	340	7.1
118	3.1	169	3.5	211	8.2	341	7.1
119	8.4	170	0.4	212	6.1	342	3.0
120	8.5	171	0.6	214	8.7	343	3.5
121	5.7	172	5.0	215	4.1	344	4.4
124	7.8	173	4.3	216	3.2	345	2.1
125	5.0	174	3.6	217	1.8	347	3.0
129	2.1	175	2.6	218	3.6	348	2.6
132	6.2	176	5.4	219	1.6	349	8.9
134	3.1	177	4.5	221	4.9	350	6.0
135	4.0	179	4.6	222	2.5	353	1.7
136	4.7	182	7.8	223	6.0	354	2.8
140	5.6	183	2.6	224	1.6	355	2.5
142	4.2	184	2.9	225	1.6	356	2.9
143	3.1	187	3.5	226	4.5	359	1.4
144	5.8	188	5.0	235	5.0	362	4.5
145	9.5	189	7.2	236	7.0	364	9.3
146	2.0	190	1.2	238	5.6	365	3.4
147	2.5	191	7.1	239	9.1	366	4.2
151	2.9	192	3.8	240	6.4	370	9.6
152	5.3	193	2.9	241	5.0	371	9.0
153	4.1	194	6.6	242	6.2	372	3.3
154	3.1	195	2.0	243	5.7	373	1.6
155	3.5	196	6.2	244	3.1	376	1.1
156	4.5	198	1.6	245	4.4	388	4.7

表 3

実施例	I C ₅₀ (μ M)	実施例	I C ₅₀ (μ M)	実施例	I C ₅₀ (μ M)	実施例	I C ₅₀ (μ M)
157	3.6	199	6.2	249	3.2	394	2.8
158	3.7	200	1.6	251	8.4	395	6.7
159	9.4	201	6.7	253	9.2	398	3.4
160	3.5	202	4.9	254	8.9	406	3.0
161	3.5	203	2.3	255	3.1	410	5.7
162	4.6	204	8.1	256	5.8	411	4.8
164	3.3	205	2.6	258	4.2	412	1.2
165	8.4	206	5.2	336	4.7	414	7.9
166	8.7	208	5.5	337	6.5	415	4.6
167	2.3	209	2.1	338	9.8		

試験例 3

<麻酔犬における心行動態および心電図に対する評価>

5 方法

本実験には、麻酔犬を用いた。左右大腿静脈を剥離後、マイクロチップ圧トランスデューサーカテーテルを挿入し、先端部を大動脈開口部付近および左室内に留置し、それぞれ動脈圧 (AP) および左室内圧 (LVP) 測定用とした。LVP を微分ユニットを用いて微分し、左室内圧一次微分 (LVdP/dt) の最大値 (LVdP/dtmax) を心収縮力の指標とした。また、LVP 波形をトリガとして瞬時心拍計ユニットを用いて心拍数 (HR) を測定した。右前肢および左右後肢に針電極を固定し、標準第 I I 誘導心電図を導出した。それぞれのパラメータは記録用紙上に記録した。

被験物質は大腿静脈に挿入した静脈カテーテルより投与した。

15 被験物質の投与および記録

単回投与：

被験物質は1分間かけてカテーテルより投与した。心電図波形は投与後2分の時点で記録し、心行動態の変化は投与開始より10分間持続的に記録した。投与10分後に用量を上げ、同様に記録した。

5 静脈内持続 (infusion) 投与：

被験物質は1分間かけてカテーテルより投与した後に、その維持用量を静脈内持続 (infusion) 投与した。心電図波形は5および10分の時点で記録し、心行動態の変化は投与開始より10分間持続的に記録した。投与開始10分後に用量を上げ、同様に記録した。

10 解析

記録用紙からHR、平均動脈圧 (mAP)、LVdP/dtmax、および心電図パラメータ (RR 間隔、PQ 間隔、QRS 間隔、QT 間隔) を測定した。QT 間隔については心拍数で補正し QTc 間隔として表した。

<試験結果>

15 試験例3における既知のナトリウムチャネル阻害剤を単回投与した時の心電図パラメータ等の変化を表4～表8に示す。表中の数字は、ナトリウムチャネル阻害剤投与前の測定値に対するパーセント変化率を示す。表4～表8に示した結果から明らかなように、既知のナトリウムチャネル阻害剤である Mex i l e t i
n e、P i l i s i c a i n i d e、F l e c a i n i d e、A p r i n d i n
20 e および A m i t r i p t y l i n e などの化合物は、それぞれ循環器系に対する作用が認められた。

表 4

Mexiletine

投与量 (m g / k g 体重)	HR	mAP	LVdP/dt	PQ 間隔	QRS 間隔	QTc 間隔
2.2	-2.8	-6.2	-20.8	0.7	1.8	-3.0
6.6	-10.6	-44.2	-47.8	3.4	6.3	-4.6

表 5

Pilsicainide

投与量 (m g / k g 体重)	HR	mAP	LVdP/dt	PQ 間隔	QRS 間隔	QTc 間隔
1	-1.0	-3.2	-20.6	17.4		4.6
3	-5.0	-8.2	-31.7	55.1		5.3

表 6

Flecainide

投与量 (m g / k g 体重)	HR	mAP	LVdP/dt	PQ 間隔	QRS 間隔	QTc 間隔
1	-8.6	-14.2	-18.2	8.8	6.4	2.3
3	-24.8	-42.9	-56.9	36.1	37.1	9.3

表 7

Aprindine

投与量 (m g / k g 体重)	HR	mAP	LVdP/dt	PQ 間隔	QRS 間隔	QTc 間隔
2	-12.8	-34.7	-29	14.2		4.5
4	-19.2	-47.7	-47.5	36.8		-0.4

表 8

Amitriptyline

投与量 (m g / k g 体重)	HR	mAP	LVdP/dt	PQ 間隔	QRS 間隔	QTc 間隔
0.3	-2.9	-0.9	-5.9	-1.5	0.4	1.9
1	-4.0	-25.4	-21.7	8.7	15.4	13.1

一方、試験例 3 において本発明にかかる代表的な化合物の循環器系に対する作用を評価した結果、1 m g / k g 体重以上の単回投与で HR、平均動脈圧 (mAP)、LVdP/dtmax、および心電図パラメータ (RR 間隔、PQ 間隔、QRS 間隔、QT 間隔) にほとんど影響しないことが確認された。

試験例 4

<薬物代謝酵素 (チトクローム P 4 5 0) に対する評価>

P 4 5 0 組替え発現系と蛍光基質を用いた活性測定キット (GENTES 社) を用い、その Instruction Manual に従って実験し、阻害活性 IC_{50} を算出した。評価した P 4 5 0 分子種は次の 5 分子種 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) などである。実験条件を以下に示す。蛍光強度の測定にはプレートリーダー (PerSeptive Biosystems 社の CYTO FLUOR Multi-Well Plate Reader Series 4000) を用いた。阻害強度は、蛍光基質の代謝物が発する蛍光強度を指標に、1 秒間に 9 回ずつ測定しその平均値を計算に用いた。

測定に用いた基質、代謝物、阻害剤、励起波長、蛍光波長を表 9 に示す。

表 9

P450分子種	基質	代謝物	阻害剤	励起波長(nm)	蛍光波長(nm)
CYP1A2	CEC	CHC	Furaflyline	409	460
CYP2C9	MFC	HFC	Sulfaphenazole	409	530
CYP2C19	CEC	CHC	Tranlycypromine	409	460
CYP2D6	AMMC	AHMC	Quinidine	390	460
CYP3A4	BFC	HFC	Ketoconazole	409	530

また、基質および代謝物を表わすのに用いた略号を表 1 0 に示す。

表 1 0

CEC	3-Cyano-7-ethoxycoumarin
CHC	3-Cyano-7-hydroxycoumarin
MFC	7-Methoxy-4-trifluoromethylcoumarin
HFC	7-Hydroxy-4-trifluoromethylcoumarin
CEC	7-Ethoxy-3-cyanocoumarin
CHC	7-Hydroxy-3-cyanocoumarin
AMMC	3-[2-(N,N-diethyl-N-methylamino)ethyl]-7-methoxy-4-methylcoumarin
AHMC	3-[2-(N,N-diethylamino)ethyl]-7-hydroxy-4-methylcoumarin
BFC	7-Benzoyloxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin
HFC	7-hydroxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin

<試験結果>

- 5 試験例 4 において本発明にかかる化合物の P 4 5 0 に対する代謝阻害能を評価した結果、本発明にかかる代表的な化合物が P 4 5 0 分子種のうち次の 5 分子種 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) に対する IC_{50} が $10 \mu M$ 以上であることが確認された。

試験例 5

10 <hERG チャネル電流の抑制>

(1) hERG チャネル電流に対する抑制作用を論文 [Zhou, Z et al, Biophysical Journal, 74, 230-241 (1998)] を参考に評価した。

(2) 本実験は、hERG チャネル遺伝子 (subtype 1) を組み込んだ HEK-293 細胞 (当社にて細胞株を確立) を用いて行った。

- 15 (3) 実験の前日から数日前に、ポリリジンをコーティングしたガラスプレート上に細胞を蒔き、実験当日まで培養した。実験開始時に、細胞を蒔いたガラスプレートを電流測定用バスに移動した。hERG チャネル電流は、パッチクランプ法の膜電位固定法にて観察した。測定には、Axon Instruments の電流増幅装置を用い、電流の記録および解析には Axon Instruments の p CLAMP ソフトウェアを使用した。
- 20

(4) hERG チャネル電流は、保持電位-80mV から+20mV へ 5 秒間、そして -50mV へ 4 秒間の脱分極パルスを 20 秒間隔で細胞に与え誘発した。正常溶液中で電流が安定した後に、種々の濃度の被検物質を含む溶液で灌流した。

(5) hERG チャネル電流の大きさには、-50mV に電位を戻した際に観察される末尾電流のピーク値を用いた。正常溶液にて記録された末尾電流のピーク値を 100%とし、各濃度の被検物質を添加した時の末尾電流のピーク値の変化より、被検物質の hERG チャネル電流に対する抑制作用 (IC_{50}) を算出した。

<試験結果>

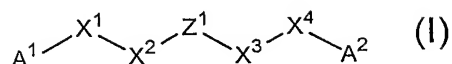
試験例 5 において本発明にかかる代表的な化合物について hERG チャネル電流に対する抑制作用を評価した結果、 $10 \mu M$ 以上の IC_{50} 値を示した。

産業上の利用可能性

以上説明したとおり、本発明によれば、優れたナトリウムチャネル阻害活性を有し、かつ、薬理活性、安全性（循環器系に対する作用、薬物代謝酵素に対する酵素阻害、酵素誘導等）等などの点から総合的に考え、医薬としても有用性が高い新規な含窒素複素環化合物、その塩、それらを含有してなる新規な医薬組成物を提供することができる。本発明にかかる化合物等とそれらを含有してなる医薬組成物は、ナトリウムチャネル阻害作用が治療・予防に有効な疾患に対し、優れた治療・予防効果を発揮することができ、例えば、各種神経痛（例えば糖尿病性神経痛、HIV 性神経痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、断端痛、脊髄損傷後疼痛、視床痛、脳卒中後疼痛、等）、神経障害、てんかん、不眠、早漏等の治療・予防剤、鎮痛薬として有用である。

請求の範囲

1. 一般式



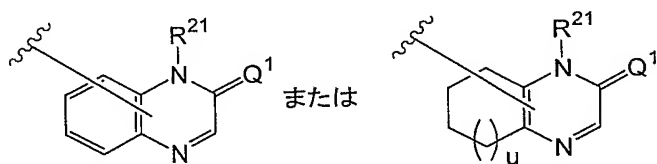
- 5 [式中、 X^1 および X^2 はそれぞれ独立して単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキレン基、置換基を有していてもよい単環式4～8員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニレン基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニレン基、酸素原子、式-CO-、式-S-、式-S(O)-、式-S(O)₂-、式-CONR⁷²-、式-NR⁷²CO-、式-S(O)₂NR⁷²-、式-NR⁷²S(O)₂-または式-NR⁷²-を意味する；
- 10 R⁷²は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する；
- 15 X^3 および X^4 はそれぞれ独立して単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニレン基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニレン基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキレン基、置換基を有していてもよい単環式4～8員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい5～10員芳香族複素環式基、酸素原子、式-CO-、式-CS-、式-S-
- 20 式-S(O)-、式-S(O)₂-、式-COCH₂-、式-CH₂CO-、式-O-CH₂-、式-CH₂O-、式-CONR⁷¹-、式-NR⁷¹CO-、式-S(O)₂NR⁷¹-、式-NR⁷¹S(O)₂-、式-NR⁷¹-または式-C(=N-OR⁷⁰)-（式中、R⁷⁰は水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する）で表わされる基を意味する；
- 25

R^{71} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基または置換基を有していてもよいベンゾイル基を意味する；

5 Z^1 は置換基を有していてもよい単環式または二環式4～12員非芳香族複素環式基を意味する（ただし、 Z^1 において環を構成する原子中に少なくとも1個の窒素原子を含有する。）；

10 A^2 は置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよい1-ナフチル基、置換基を有していてもよい2-ナフチル基、置換基を有していてもよい5～10員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい9～11員ベンゼン縮合環式基または置換基を有していてもよい9～11員芳香族複素環縮合環式基を意味する；

15 A^1 は①置換基を有していてもよい式 $-C(=Q^1)-$ および窒素原子を含む5～7員複素環式基（式中、 Q^1 は酸素原子、硫黄原子または式 $=N-R^{11}$ （式中、 R^{11} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。）で表わされる基を意味する。）、
②置換基を有していてもよい式

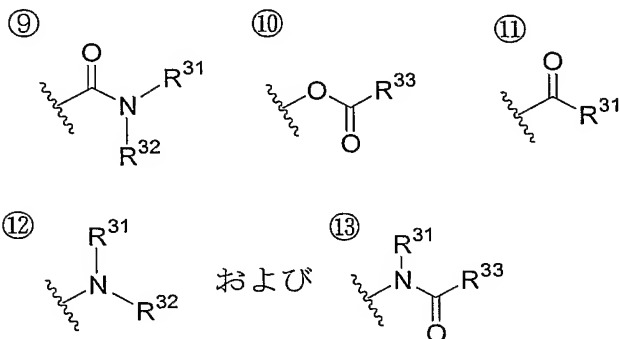


（式中、 Q^1 は前記定義と同意義であり、 R^{21} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味し、 u は0または1を意味する。）で表わされる基、または

20 ③置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、水酸基、メルカプト基および式 $-NR^{13}R^{14}$ （式中、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群から選ばれる基を少なくとも1個有し、さらに他の置換基を有していてもよい5～10員芳香族複素環式基を意味する。]

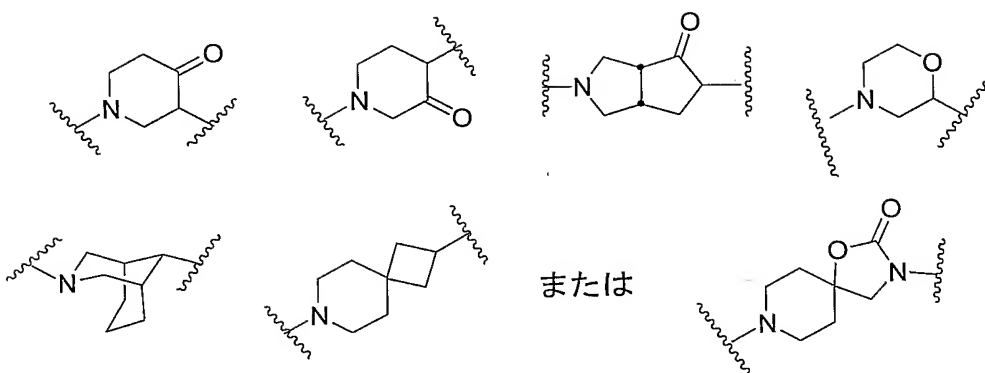
で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

2. Z^1 が、①水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、ハロゲン原子およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、②水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、ハロゲン原子およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル- C_{1-6} アルキル基、③水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、ハロゲン原子およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニルオキシ- C_{1-6} アルキル基、④水酸基、⑤ C_{1-6} アルコキシ基、⑥ハロゲン原子、⑦シアノ基、⑧ C_{2-7} アルコキシカルボニル基、式



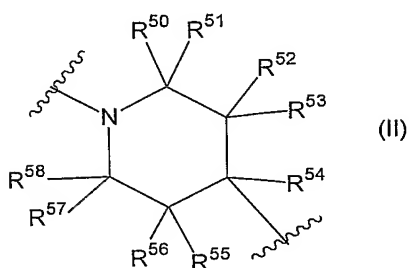
(式中、 R^{31} 、 R^{32} および R^{33} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい単環式または二環式4～12員非芳香族複素環式基である(ただし、 Z^1 において環を構成する原子中に少なくとも1個の窒素原子を含有する。)、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3. 前記単環式または二環式4～12員非芳香族複素環式基が、アゼチジーン-ジイル基、ピロリジーン-ジイル基、ピペリジーン-ジイル基、アゼパン-ジイル基、ピペラジーン-ジイル基、式



で表わされる基である請求項 1 または 2 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

4. Z^1 が、式

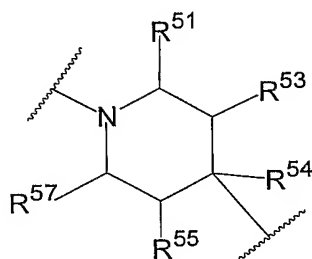


(式中、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} および R^{58} は、それぞれ独立して①水素原子、②ハロゲン原子、③シアノ基、④水酸基、⑤ C_{2-7} アルコキシカルボニル基、⑥水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる 1～4 個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、⑦水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる 1～4 個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、⑧ 2-メチルフェニルオキシメチル基または⑨ 2-フルオロフェニルオキシメチル基を意味する。ただし、 R^{50} および R^{51} は一緒になってカルボニル基を形成してもよく、 R^{52} および R^{53} は一緒になってカルボニル基を形成してもよく、また R^{55} および R^{56} は一緒になってカルボニル基を形成してもよい。)

で表わされる基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和

物。

5. Z^1 が、式



(式中、 R^{51} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} および R^{57} は、請求項4記載の R^{51} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} および R^{57} とそれぞれ同意義である。)

で表わされる基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

6. R^{51} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} および R^{57} が、それぞれ独立して①水素原子、②水酸基、③ハロゲン原子、④アルキル基、⑤シアノ基または⑥ヒドロキシメチル基である請求項5記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

7. R^{51} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} および R^{57} のうち少なくとも1個は水素原子ではない、請求項5または6記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

8. R^{51} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} および R^{57} のうち少なくともいずれか4個が水素原子である、請求項5または6記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

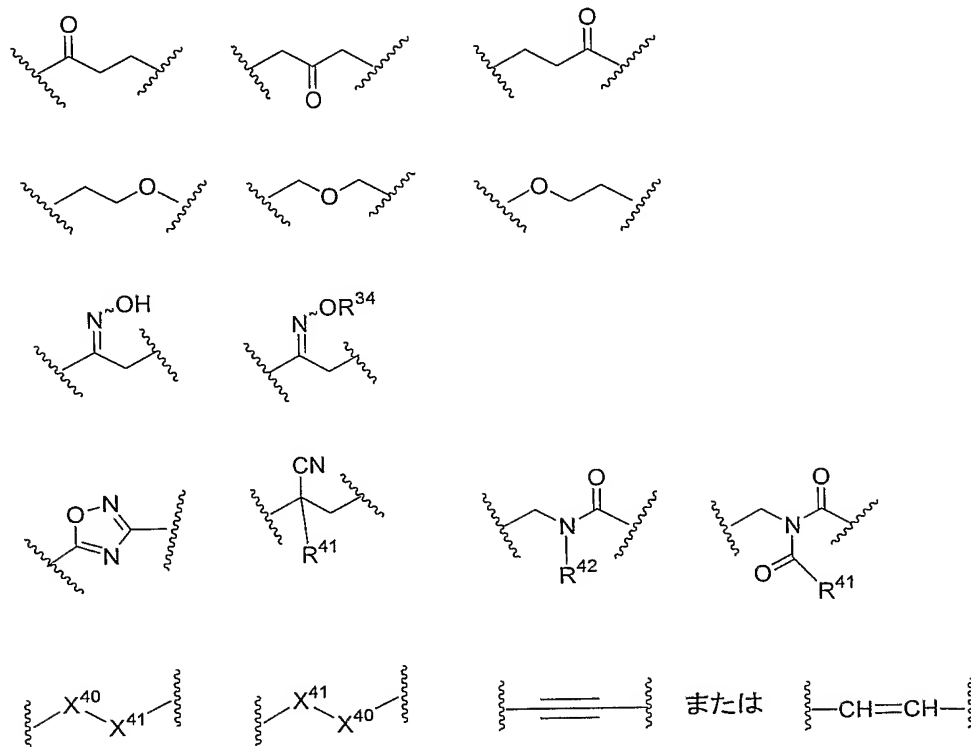
9. R^{51} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} および R^{57} がすべて水素原子である、請求項5記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10. X^1 が単結合であり、 X^2 が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基である請求項1～9いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

11. X^1 が単結合であり、 X^2 がメチレン基、1,2-エチレン基または1,1-エチレン基である請求項1～9いずれか1項記載の化合物もしくはその塩ま

たはそれらの水和物。

12. 式 $-X^3-X^4-$ が、メチレン基、酸素原子、単結合、式



(式中、 X^{40} は①ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびシアノ基からなる群から選ばれる1または2個の基を有していてもよいメチレン基、②酸素原子、③式 $-CO-$ 、④式 $-S-$ 、⑤式 $-S(O)-$ または⑥式 $-S(O)_2-$ を意味する；

X^{41} は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびシアノ基からなる群から選ばれる1または2個の基を有していてもよいメチレン基を意味する；

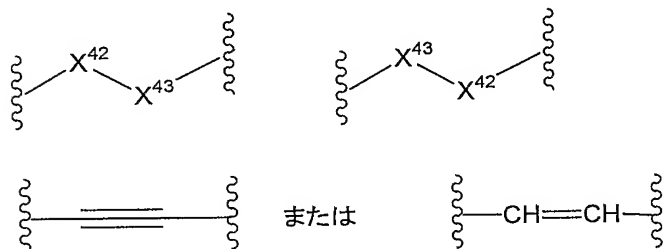
R^{34} は C_{1-6} アルキル基を意味する；

R^{41} は①ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいフェニル基、②ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびシアノ基から

なる群から選ばれる 1～3 個の基を有していてもよいフェニル—C₁₋₆アルキル基または③ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基およびシアノ基からなる群から選ばれる 1～3 個の基を有していてもよい C₁₋₆アルキル基を意味する；

R⁴²は①ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基およびシアノ基からなる群から選ばれる 1～3 個の基を有していてもよい C₁₋₆アルキル基または②水素原子を意味する。) で表わされる基である請求項 1～11 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

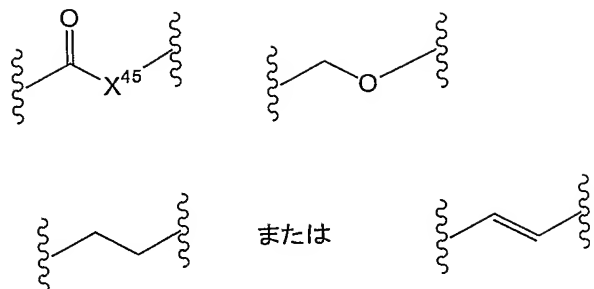
13. 式—X³—X⁴—が、式



- 10 (式中、X⁴²は①ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基およびシアノ基からなる群から選ばれる 1 個の基を有していてもよいメチレン基、②酸素原子、③式—CO—、④式—S—、⑤式—S(O)—、⑥式—S(O)₂—または⑦式—CF₂—を意味し、X⁴³は、ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基およびシアノ基からなる群から選ばれる 1 個の基を有していてもよいメチレン基または式—CF₂—を意味する。)

15 で表わされる基である請求項 1～11 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

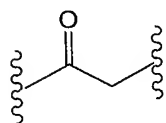
14. 式—X³—X⁴—が、式



(式中、 X^{45} は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびシアノ基からなる群から選ばれる1個の基を有していてもよいメチレン基または式 $-CF_2-$ を意味する。)

- 5 で表わされる基である請求項1～11いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

15. 式 $-X^3-X^4-$ が、式



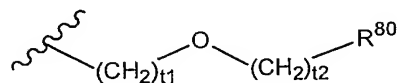
10 で表わされる基である請求項1～11いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

16. A^2 が、下記置換基A群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいフェニル基、下記置換基A群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい1-ナフチル基、下記置換基A群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい2-ナフチル基、下記置換基A群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい5～10員芳香族複素環式基、下記置換基A群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい9～11員ベンゼン縮合環式基、または下記置換基A群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい9～11員芳香族複素環縮合環式基である請求項1～15いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

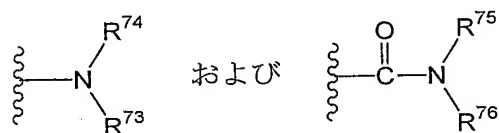
20 <置換基A群>

下記置換基B群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキ

ル基、下記置換基B群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₂₋₇アシル基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、フェニル基、ピリジル基、エチレンジオキシ基、メチレンジオキシ基、式



(式中、t₁およびt₂はそれぞれ独立して0～3の整数を意味し、R⁸⁰は水素原子、C₁₋₆アルキル基またはC₃₋₈シクロアルキル基を意味する。)で表わされる基、式

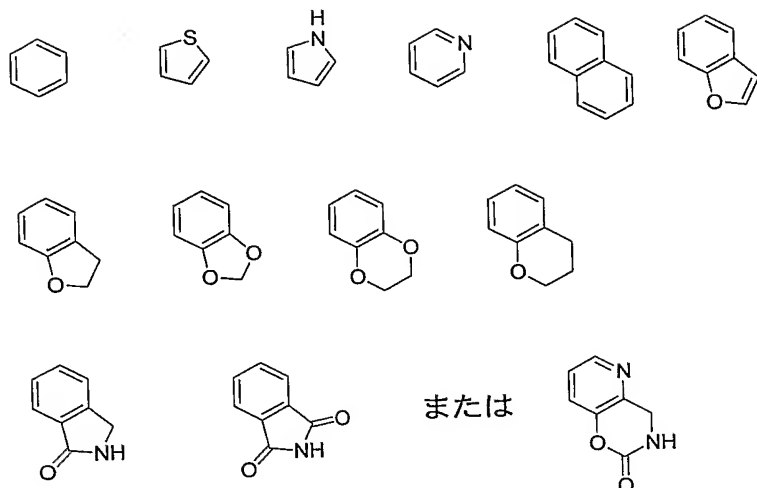


(式中、R⁷³およびR⁷⁴はそれぞれ独立して水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₇アシル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、式—CO—NR⁷⁵R⁷⁶、または式—CS—NR⁷⁵R⁷⁶を意味し、R⁷⁵およびR⁷⁶はそれぞれ独立して水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群。

<置換基B群>

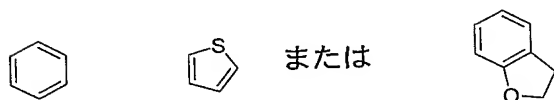
ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基、シアノ基、水酸基およびC₃₋₈シクロアルキル基からなる群。

17. A²が、式



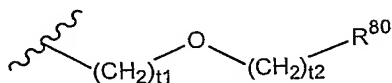
5 で表わされる化合物から任意の水素原子を1個除いて導かれる一価の基であり、さらに、 A^2 が、請求項16記載の置換基A群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい基である請求項1～15いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

18. A^2 が、式



10 で表わされる化合物から任意の水素原子を1個除いて導かれる一価の基であり、さらに、 A^2 が、請求項16記載の置換基A群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい基である請求項1～15いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

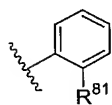
15 19. 請求項16記載の置換基A群が、ハロゲン原子、請求項16記載の置換基B群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、請求項16記載の置換基B群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルキルチオ基および式



(式中、 t_1 および t_2 はそれぞれ独立して0～3の整数を意味し、 R^{80} は水素

原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群である請求項 16～18 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

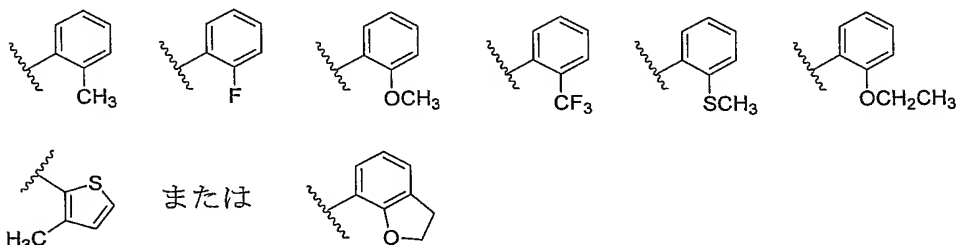
20. A^2 が、式



(式中、 R^{81} は①ハロゲン原子、 C_{3-8} シクロアルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、②ハロゲン原子、 C_{3-8} シクロアルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、③水素原子、④ハロゲン原子、 C_{3-8} シクロアルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコチオ基または⑤ハロゲン原子を意味する。)

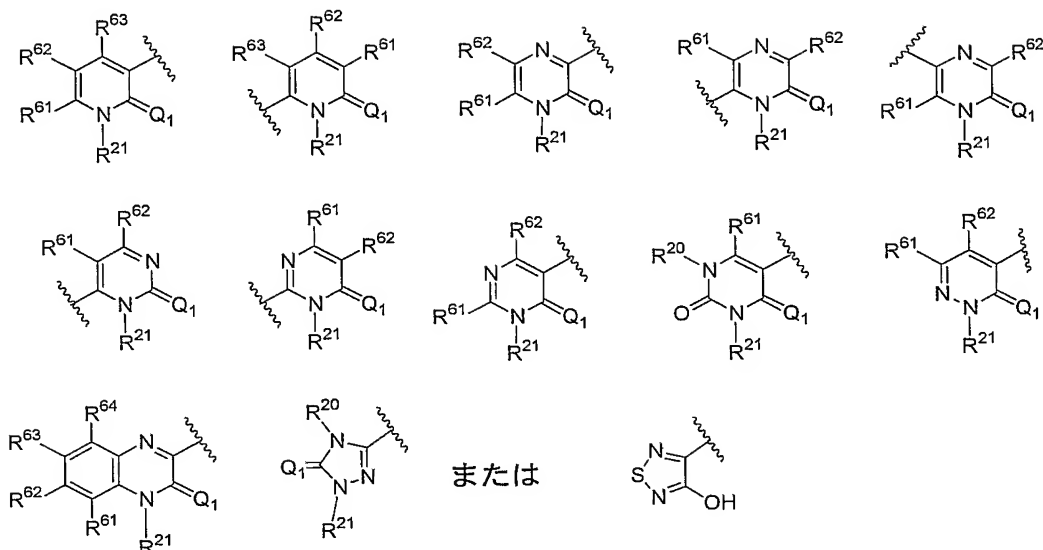
で表わされる基である請求項 1～15 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

21. A^2 が、式



で表わされる基である請求項 1～15 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

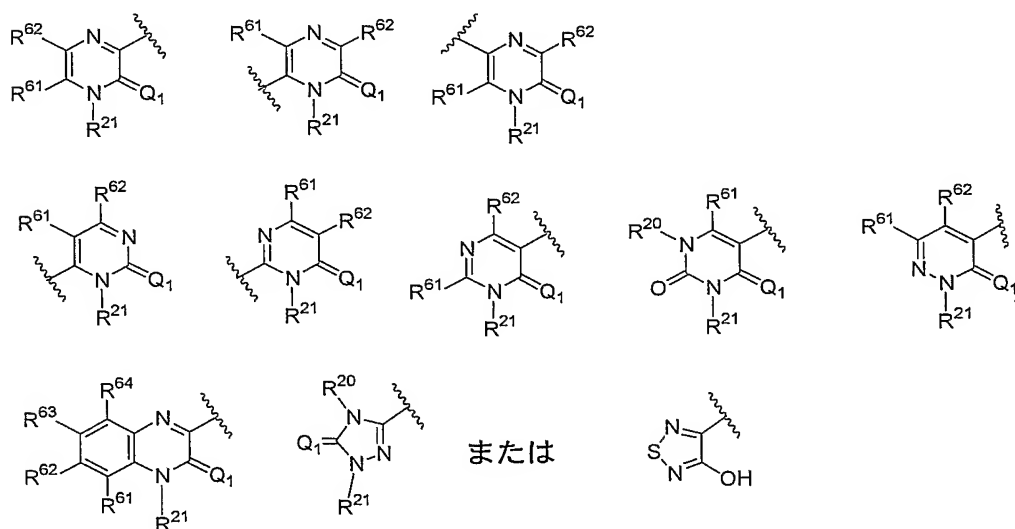
22. A^1 が、式



(式中、 R^{20} および R^{21} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味し、 R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} および R^{64} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基またはシアノ基を意味し、 Q^1 は請求項1記載の Q^1 と同意義である。)

5 で表わされる基である請求項1～21いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

23. A^1 が、式

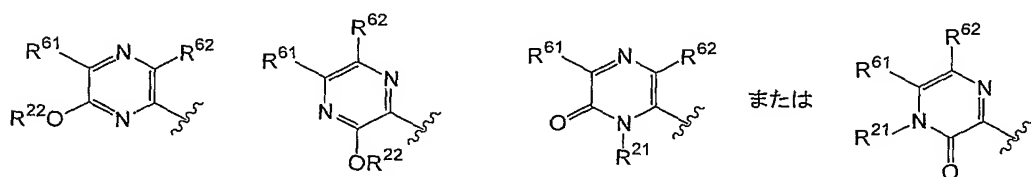


10 (式中、 R^{20} および R^{21} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意

味し、 R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} および R^{64} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基またはシアノ基を意味し、 Q^1 は請求項1記載の Q^1 と同意義である。) で表わされる基である請求項1～21いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

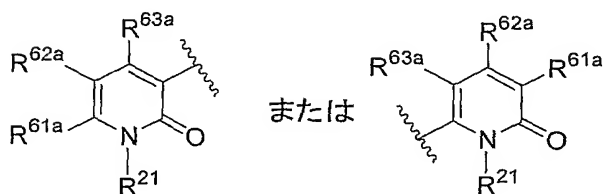
24. Q^1 が酸素原子である請求項22または23記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

25. A^1 が、式



10 (式中、 R^{21} 、 R^{61} および R^{62} は請求項22記載の R^{21} 、 R^{61} および R^{62} とそれぞれ同意義であり、 R^{22} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基またはジメトキシベンジル基を意味する。) で表わされる基である請求項1～21いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

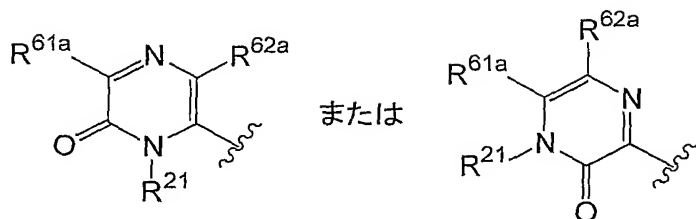
15 26. A^1 が、式



(式中、 R^{21} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味し、 R^{61a} 、 R^{62a} および R^{63a} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基またはシアノ基を意味する。)

20 で表わされる基である請求項1～21いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

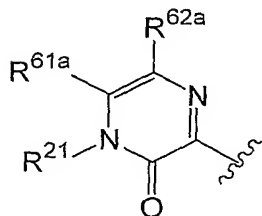
27. A^1 が、式



(式中、 R^{21} 、 R^{61a} および R^{62a} は請求項26記載の R^{21} 、 R^{61a} および R^{62a} とそれぞれ同意義である。)

5 で表わされる基である請求項1～21いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

28. A^1 が、式



(式中、 R^{21} 、 R^{61a} および R^{62a} は請求項26記載の R^{21} 、 R^{61a} および R^{62a} とそれぞれ同意義である。)

10 で表わされる基である請求項1～21いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

29. R^{21} が水素原子である請求項22～28いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

15 30. R^{61} および R^{62} が水素原子である請求項22～25いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

31. R^{61a} および R^{62a} が水素原子である請求項26～29いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20 32. 前記化合物が、6-[2-[4-(2-フルオロフェノキシメチル)ピペリジノ]エチル]-1H-ピラジン-2-オン、(E)-3-[4-[2-(3

ーメチルー2-チエニル) ビニル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン、3-[4-[2-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル) エチル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン、3-[4-[2-(2-フルオロフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン、3-[4-[2-(2-メチルフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン、3-[4-[2-(2-メトキシフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン、3-[4-[2-[2-(トリフルオロメチル) フェニル] アセチル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン、3-[4-[2-[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル) フェニル] アセチル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン、*c i s*-3-[4-[2-(2-フルオロフェニル) アセチル]-2-メチルピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン、3-[4-[2-(2-フルオロフェニル) アセチル]-4-メチルピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン、3-[4-メチルー4-[2-[2-(トリフルオロメチル) フェニル] アセチル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン、3-[1-[4-[2-(2-フルオロフェニル) アセチル] ピペリジノ] エチル]-1H-ピラジニン-2-オン、3-[1-[4-[2-[2-(トリフルオロメチル) フェニル] アセチル] ピペリジノ] エチル]-1H-ピラジニン-2-オン、3-[4-(2-フルオロフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン、3-[4-(2-メトキシフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン、3-[4-(2-メチルフェノキシメチル) ピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オン、3-[4-[2-(2-エトキシフェニル) アセチル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オンおよび3-[4-[2-[2-(メチルチオ) フェニル] アセチル] ピペリジノ] メチルー1H-ピラジニン-2-オンからなる群から選ばれるいずれか1の化合物である、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

33. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有して

なるナトリウムチャネル阻害剤。

34. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる鎮痛剤。

5 35. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる神経痛の治療・予防剤。

36. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる糖尿病性神経痛、HIV性神経痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、断端痛、脊髄損傷後疼痛、視床痛または脳卒中後疼痛の治療・予防剤。

10 37. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる疼痛または神経障害の治療・予防剤。

38. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる腰痛、神経根障害、炎症痛、関節痛、手術後痛、癌性痛、脳血管障害急性期神経障害、頭部外傷神経障害、脊髄損傷神経損傷、パーキンソン病、多発性硬化症、てんかん、不眠、早漏またはそううつ病の治療・予防剤。

15 39. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与する、ナトリウムチャネル阻害が有効な疾患または神経痛の治療または予防方法。

20 40. ナトリウムチャネル阻害が有効な疾患または神経痛の治療剤または予防剤の製造のための、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/003064

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D401/04, 403/06, 405/14, 409/14, 413/14, 451/14,
498/10, 417/06, 498/04, A61K31/444, 31/4545, 31/497,
31/55, 31/5365, A61P3/10, 9/00, 19/02, 25/00, 25/04,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D401/04, 403/06, 405/14, 409/14, 413/14, 451/14,
498/10, 417/06, 498/04, A61K31/444, 31/4545, 31/497,
31/55, 31/5365, A61P3/10, 9/00, 19/02, 25/00, 25/04,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2003 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/53288 A1 (Eisai Co., Ltd.), 26 July, 2001 (26.07.01), Full text & AU 2001027058 A5 & JP 2001-270883 A & EP 1254904 A1 & BR 2001007732 A & NO 2002003457 A	1-6, 8-14, 16-22, 24, 26, 29-31, 33-38, 40
X	JP 04-054181 A (Mitsui Petrochemical Industries, Ltd.), 21 February, 1992 (21.02.92), Claim 1; page 5, table 1; page 18, upper right column, line 5 to lower left column, line 4 (Family: none)	1-6, 8-14, 16-22, 34, 37, 38

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 May, 2003 (16.05.03)

Date of mailing of the international search report
03 June, 2003 (03.06.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

International application No.
PCT/JP03/003064

PCT/JP03/003064

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
-----------	--	-----------------------

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
-----------	--	-----------------------

Claims	
& IL 92730 A1	& AT 104971 E
& ES 2055860 T3	& CA 2007200 A
& NO 9000071 A	& FI 9000085 A
& AU 9047779 A	& HU 52770 A2
& ZA 9000123 A	& RU 2028297 C1
& CN 1044094 A	& JP 02-225482 A
& US 5140029 A	& US 5256659 A
& US 5284854 A	

Claims	
& IL 92730 A1	& AT 104971 E
& ES 2055860 T3	& CA 2007200 A
& NO 9000071 A	& FI 9000085 A
& AU 9047779 A	& HU 52770 A2
& ZA 9000123 A	& RU 2028297 C1
& CN 1044094 A	& JP 02-225482 A
& US 5140029 A	& US 5256659 A
& US 5284854 A	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03064

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 39

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 39 pertains to a method for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter for which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to make an international search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The group of compounds given in claim 1 in the Markush form are considered to have a common property, i.e., sodium channel inhibitory activity, and a common chemical structure, i.e., $A^1-X^1-X^2-Z^1-X^3-X^4-A^2$. However, compounds having such structures are known because they are disclosed in the following documents. This chemical structure is hence not considered to be an important chemical structure element. Therefore, these groups of inventions are not considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

Documents: WO 01/53288 A1 (Eisai Co., Ltd.) 2001.07.26

JP 04-054181 A (Mitsui Petrochemical Industries, Ltd.)

1992.02.21

EP 378255 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 1990.07.18

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03064

With Respect to Scope of Fields Where Search was Made

The compounds of the invention, which are represented by the formula (I) given in claim 1, involve an extremely large number of compounds. However, the compounds which are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT and are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds claimed.

Consequently, a search was made with respect to only the part which is specifically disclosed in and supported by the description, i.e., the compounds specifically disclosed in Examples.

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 25/16, 25/24, 27/02, 31/18, 35/00, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 25/16, 25/24, 27/02, 31/18, 35/00, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D401/04, 403/06, 405/14, 409/14, 413/14, 451/14, 498/10, 417/06, 498/04, A61K31/444, 31/4545, 31/497, 31/55, 31/5365, A61P3/10, 9/00, 19/02, 25/00, 25/04, 25/16, 25/24, 27/02, 31/18, 35/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D401/04, 403/06, 405/14, 409/14, 413/14, 451/14, 498/10, 417/06, 498/04, A61K31/444, 31/4545, 31/497, 31/55, 31/5365, A61P3/10, 9/00, 19/02, 25/00, 25/04, 25/16, 25/24, 27/02, 31/18, 35/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1926-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2003年
日本国実用新案登録公報	1996-2003年
日本国登録実用新案公報	1994-2003年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN),
JSTPlus/JMEDPlus (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/53288 A1 (エーザイ株式会社) 2001. 07. 26, 全文, & AU 2001027058 A5 & JP 2001-270883 A & EP 1254904 A1 & BR 2001007732 A & NO 2002003457 A	1-6, 8-14, 16-22, 24, 26, 29-31, 33-38, 40
X	JP 04-054181 A (三井石油化学工業株式会社) 1992. 02. 21, 請求項1、第5頁第1表、第18頁右上欄下5行～左下欄第4行参照 (ファミリーなし)	1-6, 8-14, 16- 22, 34, 37, 38

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 05. 03

国際調査報告の発送日

03.06.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岡崎 美穂



4C

3039

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 378255 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 1990.07.18, Claims参照 & IL 92730 A1 & AT 104971 E & ES 2055860 T3 & CA 2007200 A & NO 9000071 A & FI 9000085 A & AU 9047779 A & HU 52770 A2 & ZA 9000123 A & RU 2028297 C1 & CN 1044094 A & JP 02-225482 A & US 5140029 A & US 5256659 A & US 5284854 A	1-6, 8-11, 16-19, 34-38

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 39 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 39 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第17条(2)(a)(i) 及び PCT 規則 39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1 にマーカッシュ形式で記載された化合物群は、ナトリウムチャネル阻害活性という共通の性質を有し、 $A^1-X^1-X^2-Z^1-X^3-X^4-A^2$ という共通の化学構造を有するものと認められるものの、これらの構造を有する化合物は下記文献に記載のとおり、公知のものであるから、その化学構造が重要な化学構造要素であるとは認められない。したがって、これらの発明群は単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められない。

文献: WO 01/53288 A1 (エーザイ株式会社) 2001.07.26
JP 04-054181 A (三井石油化学工業株式会社) 1992.02.21
EP 378255 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 1990.07.18

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

調査を行った分野の範囲について

本願発明に係る化合物は請求の範囲 1 の式(I) で表されるものであるが、これは非常に多数の化合物群が包含されている。しかし、PCT 5 条に規定されるように開示され、また PCT 6 条に規定されるように明細書に裏付けられているものは、上記化合物群のうちごくわずかのものにすぎない。

従って、調査は明細書に具体的に開示されかつ裏付けられている部分、すなわち実施例において具体的に開示されている化合物について行った。